

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
23 janvier 2003 (23.01.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/006497 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07K 14/435**

(JP). **ROSSIER, Jean** [BE/FR]; 322, rue Saint-Jacques,  
F-75005 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/02492

(74) Mandataires : **DEMACHY, Charles** etc.; Gros-  
set-Fournier & Demachy S.a.r.l., 20, rue de Maubeuge,  
F-75009 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international : 12 juillet 2002 (12.07.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/09293 12 juillet 2001 (12.07.2001) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE** [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris  
Cedex 16 (FR).

(72) Inventeurs; et  
(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **LAM-  
BOLEZ, Bertrand** [FR/FR]; 54, rue Louis Blanc,  
F-75010 Paris (FR). **GIBELIN, Nathalie** [FR/FR]; 16,  
Chemin de la Justice, F-92290 Chatenay Malabry (FR).  
**BOUROUT, Gaëlle** [FR/FR]; 17, rue Albert Bayet,  
F-75013 Paris (FR). **TRICOIRE, Ludovic, Eric** [FR/FR];  
7, rue Théophile Gautier, F-92120 Montrouge (FR).  
**COURJEAN, Olivier, Arsène** [FR/FR]; 32, boulevard de  
Reuilly, F-75012 Paris (FR). **TSUZUKI, Keisuke** [JP/JP];  
4-21-7 Iwagami-machi, Maebashi, Gunma 371-0035

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

(54) Title: MUTATED PHOTOPROTEINS AND THEIR USES

(54) Titre : PHOTOPROTÉINES MUTEES ET LEURS APPLICATIONS

(57) **Abstract:** The invention concerns mutated photoproteins derived from isolated jellyfish photoproteins, said mutated photopro-  
teins being characterised in that they exhibit a thermostability higher than that of the photoproteins from which they are derived,  
and are called thermostable mutated photoproteins, and/or a luminescence duration longer than that of the photoproteins from which  
they are derived, and are called persistent mutated photoproteins. The invention also concerns the use of said mutated photoproteins  
in methods for detecting *in vitro* molecules in a biological sample, methods for detecting compounds with enzymatic activity in a  
biological sample, or methods for detecting intracellular calcium variations.

(57) **Abrégé :** L'invention a pour objet des photoprotéines mutées dérivées des photoprotéines isolées de méduses, lesdites photopro-  
téines mutées étant caractérisées par une thermostabilité supérieure à celle des photoprotéines dont elles dérivent, et sont désignées  
photoprotéines mutées thermostables, et/ou par un temps de luminescence supérieur à celui des photoprotéines dont elles dérivent,  
et sont désignées photoprotéines mutées persistantes. L'invention concerne également l'utilisation des photoprotéines mutées sus-  
mentionnées dans le cadre de la mise en oeuvre de procédés de détection *in vitro* de molécules dans un échantillon biologique, de  
procédés de détection de composés à activité enzymatique dans un échantillon biologique, ou de procédés de détection des variations  
de calcium intracellulaire.

WO 03/006497 A2



## PHOTOPROTEINES MUTEES ET LEURS APPLICATIONS

---

La présente invention a pour objet des photoprotéines mutées dérivées des photoprotéines isolées de méduses, lesdites photoprotéines mutées étant caractérisées par une thermostabilité supérieure, et/ou par un temps de luminescence supérieur à ceux des photoprotéines dont elles dérivent, ainsi que les utilisations de ces protéines, notamment dans le cadre de la mise en œuvre de procédés de détection *in vitro* de molécules, de procédés de détection de composés à activité enzymatique dans un échantillon biologique, ou de procédés de détection des variations de calcium intracellulaire induites par divers agents.

L'aequorine est une photoprotéine de la méduse *Aequoria Victoria* qui est constituée d'une partie protéique appelée l'apoequorine et d'un groupement prosthétique, la coelenterazine. Cette photoprotéine a la propriété d'émettre de la lumière lorsqu'elle est en présence d'ions Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Cette propriété permet notamment de détecter les variations de Calcium dans les cellules. Cette photoprotéine est également utilisée comme marqueur pour détecter de faibles quantités de produits organiques (jusqu'à moins d'une centaine de molécules) en raison d'un rapport signal sur bruit de fond extrêmement élevé.

Ainsi, l'aequorine commence à être utilisée dans des systèmes commerciaux de détection de molécules. Son utilisation offre plusieurs avantages : une très grande gamme dynamique qui permet de détecter et de quantifier les molécules sur plusieurs ordres de grandeur, et un bruit de fond extrêmement faible qui permet de détecter la présence de seulement quelques dizaines de molécules dans un échantillon. Ceci permet d'éviter le recours aux techniques d'amplification, telles que la PCR pour la détection des acides nucléiques.

Cependant, les photoprotéines naturelles, et l'aequorine en particulier sont très sensibles aux variations de température qui peuvent dénaturer leur pouvoir d'émission de lumière.

Par ailleurs, la cinétique d'émission de la photoprotéine naturelle est extrêmement rapide (de l'ordre de la seconde) et oblige à une analyse « échantillon par échantillon » dans un luminomètre à injection rapide. Ceci pose un problème pour

utiliser l'aequorine dans un système de criblage à haut débit qui nécessite l'analyse simultanée d'un grand nombre d'échantillon (HTS, High Throughput Screening).

La présente invention découle de la mise en évidence par les inventeurs du fait que certaines mutations dans la séquence peptidique de l'aequorine permettent d'obtenir des mutants d'aequorine beaucoup moins sensibles à la température (à 37°C, les photoprotéines mutantes perdent leurs propriétés photoémettrices en quelques jours au lieu de quelques heures pour la protéine naturelle), ainsi que des mutants ayant une cinétique d'émission lumineuse très ralentie (de la dizaine de secondes à la minute) qui permettent d'analyser simultanément les échantillons (format microplaque à multipuits).

Ainsi la présente invention a principalement pour but de fournir de nouvelles photoprotéines moins sensibles aux élévations de température, et dont le transport et le stockage se trouvent être facilités en raison de leur meilleure stabilité.

La présente invention a pour but également de fournir de nouvelles photoprotéines résistantes jusqu'à 50°C, ce qui simplifie leur utilisation, notamment dans les expériences de détection d'acides nucléiques.

L'invention a également pour but de fournir de nouvelles photoprotéines dont le temps de luminescence est nettement supérieur à celui des photoprotéines dont elles dérivent, ce qui permet de les utiliser dans le cadre du criblage à haut débit, notamment pour la détection in vitro de molécules organiques à l'état de trace.

L'invention a également pour but de fournir des kits comprenant ces nouvelles photoprotéines, pour la mise en œuvre de procédés de mesure et de détection tels que mentionnés ci-dessus.

L'invention a principalement l'utilisation de photoprotéines isolées de méduses pour la préparation de photoprotéines mutées ayant une thermostabilité supérieure à celle des photoprotéines dont elles dérivent, encore désignées photoprotéines mutées thermostables, et/ou par un temps de luminescence supérieur à celui des photoprotéines dont elles dérivent, encore désignées photoprotéines mutées persistantes, lesdites photoprotéines mutées étant caractérisées en ce que leur stabilité dans le temps est augmentée à 37°C d'un facteur d'au moins environ 10, et/ou en ce que leur temps de luminescence est augmenté d'un facteur d'au moins environ 10, par rapport aux photoprotéines dont elles dérivent.

Il convient de souligner que par l'expression photoprotéine mutée dans ce qui précède et ce qui suit, on entend toute photoprotéine constituée d'une partie protéique dérivée par mutation de la partie protéique de la photoprotéine de méduse d'origine, et d'un groupement prosthétique, telle que la coelenterazine.

5 L'invention a également pour objet un procédé de préparation de photoprotéines mutées thermostables, et/ou persistantes, lesdites photoprotéines mutées étant caractérisées en ce que leur stabilité dans le temps est augmentée à 37°C d'un facteur d'au moins environ 10, et/ou en ce que leur temps de luminescence est augmenté d'un facteur d'au moins environ 10, par rapport aux photoprotéines de méduse dont elles  
10 dérivent, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en œuvre d'une ou plusieurs mutations desdites photoprotéines de méduse, lesdites mutations étant choisies parmi :

\* au moins une des trois mutations augmentant la thermostabilité desdites photoprotéines, et choisie parmi les suivantes :

- suppression de la lysine (K) contenue dans le motif RHKX<sub>1</sub>MFX<sub>2</sub> dans lequel  
15 X<sub>1</sub>=H ou F, et X<sub>2</sub>= N ou D, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette lysine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette lysine par une arginine,

- suppression de la glutamine (Q) contenue dans le motif DEMTRQHLGFWY, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette  
20 glutamine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette glutamine par une arginine,

- suppression de la leucine (L) contenue dans le motif DEMTRQHLGFWY susmentionné, ou substitution de cette leucine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette leucine par une isoleucine,

25 \* et/ou au moins une des six mutations augmentant le temps de luminescence desdites photoprotéines, et choisie parmi les suivantes :

- suppression du glutamate (E) contenu dans le motif DX<sub>1</sub>NX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>GX<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>LX<sub>6</sub>E dans lequel X<sub>1</sub>=V ou I, X<sub>2</sub>=H, G ou S, X<sub>3</sub>=N ou D, X<sub>4</sub>=K ou Q, X<sub>5</sub>=S, T ou N, et X<sub>6</sub>=D ou N, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de  
30 ce glutamate par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de ce glutamate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif DKDX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>GX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>LDE dans lequel X<sub>1</sub>=Q, G ou R, X<sub>2</sub>=N ou S, X<sub>3</sub>=A, S ou T, X<sub>4</sub>=I



ou V, et  $X_5=T$  ou S, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

5           - suppression du glutamate (E) contenu dans le motif  $DKDX_1X_2GX_3X_4X_5LDE$  susmentionné, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de ce glutamate par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de ce glutamate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

10           - suppression de la phénylalanine (F) contenue dans le motif  $EX_1TFX_2X_3$  dans lequel  $X_1=E$ , K ou A,  $X_2=R$ , K ou A, et  $X_3=V$  ou H, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette phénylalanine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette phénylalanine par une sérine, ou par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

15           - suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif  $DX_1DX_2X_3GX_4LDVDE$ , dans lequel  $X_1=I$  ou L,  $X_2=E$ , N ou G,  $X_3=S$  ou D, et  $X_4=Q$ , K ou D, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

20           - suppression de la valine en position 54 de la séquence peptidique SEQ ID NO : 2 de l'aequorine, ou substitution de cette valine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette valine par une alanine, ou par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine.

25           L'invention concerne également l'utilisation des photoprotéines mutées thermostables et/ou persistantes pour la mise en œuvre de :

          - de procédés de détection *in vitro* de molécules, tels que des protéines ou antigènes ou des acides nucléiques dans un échantillon biologique, notamment dans le cadre du dépistage *in vitro* de bactéries telles que les *Listeria* dans les aliments, ou dans le cadre du dépistage d'agents pathogènes tels que le virus VIH chez l'homme,

30           - de procédés de détection de composés à activité enzymatique dans un échantillon biologique, notamment dans le cadre du criblage de molécules activant ou inhibant une activité enzymatique spécifique,

- de procédés de détection des variations de calcium intracellulaire induites par divers agents, notamment dans le cadre du criblage de molécules agissant sur une séquence nucléique ou protéique fusionnée à la photoprotéine mutée, ou coexprimée avec la photoprotéine mutée dans des cellules hôtes susmentionnées,

5        dans lesquels les températures utilisées peuvent atteindre plus de 50°C, et/ou le temps de lecture après activation de la photoprotéine peut être supérieur à 5 min, ce qui limite considérablement les bruits de lecture.

10        L'invention a également pour objet les photoprotéines mutées dérivées des photoprotéines isolées de méduses, lesdites photoprotéines mutées étant caractérisées par une thermostabilité supérieure à celle des photoprotéines dont elles dérivent, et sont désignées photoprotéines mutées thermostables, et/ou par un temps de luminescence supérieur à celui des photoprotéines dont elles dérivent, et sont désignées photoprotéines mutées persistantes.

15        Avantageusement, les photoprotéines mutées selon l'invention, sont telles que la stabilité dans le temps est augmentée à 37°C d'un facteur d'au moins environ 10, et/ou leur temps de luminescence est augmenté d'un facteur d'au moins environ 10, par rapport aux photoprotéines dont elles dérivent.

20        Avantageusement encore, les photoprotéines mutées selon l'invention, sont caractérisées en ce qu'elles sont stables pendant au moins environ 30 minutes jusqu'à la température d'environ 50°C, et en ce qu'elles peuvent être conservées pendant au moins environ 4 jours à des températures pouvant atteindre jusqu'à 37°C, et/ou en ce que leur temps de luminescence est compris entre environ 1 min et environ 5 min.

      L'invention a plus particulièrement pour objet les photoprotéines mutées telles que définies ci-dessus, caractérisées en ce qu'elles comprennent :

25        \* au moins une des trois mutations augmentant leur thermostabilité, choisie parmi les suivantes :

30        - suppression de la lysine (K) contenue dans le motif RHKX<sub>1</sub>MF<sub>2</sub> dans lequel X<sub>1</sub>=H ou F, et X<sub>2</sub>= N ou D, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette lysine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette lysine par une arginine,

      - suppression de la glutamine (Q) contenue dans le motif DEMTRQH<sub>1</sub>LGF<sub>2</sub>W<sub>3</sub>Y, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette glutamine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette glutamine par une arginine,

- suppression de la leucine (L) contenue dans le motif DEMTRQHLGFWY susmentionné, ou substitution de cette leucine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette leucine par une isoleucine,

\* et/ou au moins une des six mutations augmentant leur temps de luminescence, choisie parmi les suivantes :

- suppression du glutamate (E) contenu dans le motif  $DX_1NX_2X_3GX_4IX_5LX_6E$  dans lequel  $X_1=V$  ou  $I$ ,  $X_2=H$ ,  $G$  ou  $S$ ,  $X_3=N$  ou  $D$ ,  $X_4=K$  ou  $Q$ ,  $X_5=S$ ,  $T$  ou  $N$ , et  $X_6=D$  ou  $N$ , ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de ce glutamate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de ce glutamate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif  $DKDX_1X_2GX_3X_4X_5LDE$  dans lequel  $X_1=Q$ ,  $G$  ou  $R$ ,  $X_2=N$  ou  $S$ ,  $X_3=A$ ,  $S$  ou  $T$ ,  $X_4=I$  ou  $V$ , et  $X_5=T$  ou  $S$ , ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du glutamate (E) contenu dans le motif  $DKDX_1X_2GX_3X_4X_5LDE$  susmentionné, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de ce glutamate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de ce glutamate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression de la phénylalanine (F) contenue dans le motif  $EX_1TFX_2X_3$  dans lequel  $X_1=E$ ,  $K$  ou  $A$ ,  $X_2=R$ ,  $K$  ou  $A$ , et  $X_3=V$  ou  $H$ , ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette phénylalanine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette phénylalanine par une sérine, ou par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif  $DX_1DX_2X_3GX_4LDVDE$ , dans lequel  $X_1=I$  ou  $L$ ,  $X_2=E$ ,  $N$  ou  $G$ ,  $X_3=S$  ou  $D$ , et  $X_4=Q$ ,  $K$  ou  $D$ , ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression de la valine en position 54 de la séquence peptidique SEQ ID NO : 2 de l'aequorine, ou substitution de cette valine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette valine par une alanine, ou par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine.

5 Des photoprotéines mutées thermostables particulièrement préférées selon l'invention, sont caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins une des deux mutations suivantes :

- suppression de la glutamine contenue dans le motif DEMTRQHLGFWY, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette  
10 glutamine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette glutamine par une arginine,

- suppression de la leucine contenue dans le motif DEMTRQHLGFWY susmentionné, ou substitution de cette leucine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette leucine par une isoleucine.

15 Des photoprotéines mutées persistantes particulièrement préférées selon l'invention, sont caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins une des mutations suivantes :

- suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif DKDX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>GX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>LDE dans lequel X<sub>1</sub>=Q, G ou R, X<sub>2</sub>=N ou S, X<sub>3</sub>=A, S ou T, X<sub>4</sub>=I  
20 ou V, et X<sub>5</sub>=T ou S, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du glutamate (E) contenu dans le motif DKDX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>GX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>LDE  
25 susmentionné, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de ce glutamate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de ce glutamate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif DX<sub>1</sub>DX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>GX<sub>4</sub>LDVDE, dans lequel X<sub>1</sub>=I ou L, X<sub>2</sub>=E, N ou G, X<sub>3</sub>=S ou D, et X<sub>4</sub>=Q, K  
30 ou D, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine.



L'invention a plus particulièrement pour objet les photoprotéines mutées telles que définies ci-dessus, caractérisées en ce qu'elles dérivent de :

- l'aequorine extraite de la méduse *Aequoria Victoria*, ladite aequorine étant telle que représentée par la séquence SEQ ID NO : 2,

5       - la clytine extraite de la méduse *Clytia gregaria*, ladite clytine étant telle que représentée par la séquence SEQ ID NO : 18,

- la mitrocomine extraite de la méduse *Mitrocoma cellularia*, ladite mitrocomine étant telle que représentée par la séquence SEQ ID NO : 34,

10       - ou de l'obéline extraite de la méduse *Obelia longissima*, ladite obéline étant telle que représentée par la séquence SEQ ID NO : 50.

L'invention concerne plus particulièrement les photoprotéines mutées thermostables dérivées de l'aequorine telles que définies ci-dessus, et choisies parmi les protéines comprenant les séquences suivantes :

15       - la séquence peptidique SEQ ID NO : 4, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle la lysine en position 27 est remplacée par une arginine,

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 6, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle la glutamine en position 178 est remplacée par une arginine,

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 8, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle la leucine en position 180 est remplacée par une isoleucine,

20       - la séquence peptidique SEQ ID NO : 10, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle la lysine en position 27 est remplacée par une arginine, et la glutamine en position 178 est remplacée par une arginine,

25       - la séquence peptidique SEQ ID NO : 12, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle la lysine en position 27 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 180 est remplacée par une isoleucine,

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 14, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle la glutamine en position 178 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 180 est remplacée par une isoleucine,

30       - la séquence peptidique SEQ ID NO : 16, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle la lysine en position 27 est remplacée par une arginine, la glutamine en position 178 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 180 est remplacée par une isoleucine,

L'invention a particulièrement pour objet les photoprotéines mutées thermostables dérivées de la clytine telles que définies ci-dessus, choisies parmi les protéines comprenant les séquences suivantes :

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 20, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle la lysine en position 26 est remplacée par une arginine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 22, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle la glutamine en position 177 est remplacée par une arginine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 24, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle la leucine en position 179 est remplacée par une isoleucine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 26, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle la lysine en position 26 est remplacée par une arginine, et la glutamine en position 177 est remplacée par une arginine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 28, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle la lysine en position 26 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 179 est remplacée par une isoleucine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 30, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle la glutamine en position 177 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 179 est remplacée par une isoleucine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 32, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle la lysine en position 26 est remplacée par une arginine, la glutamine en position 177 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 179 est remplacée par une isoleucine,

L'invention concerne plus particulièrement les photoprotéines mutées thermostables dérivées de la mitrocomine telles que définies ci-dessus, choisies parmi les protéines comprenant les séquences suivantes :

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 36, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle la lysine en position 25 est remplacée par une arginine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 38, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle la glutamine en position 176 est remplacée par une arginine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 40, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle la leucine en position 178 est remplacée par une isoleucine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 42, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle la lysine en position 25 est remplacée par une arginine, et la glutamine en position 176 est remplacée par une arginine,

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 44 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle la lysine en position 25 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 178 est remplacée par une isoleucine,

5 - la séquence peptidique SEQ ID NO : 46, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle la glutamine en position 176 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 178 est remplacée par une isoleucine,

10 - la séquence peptidique SEQ ID NO : 48, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle la lysine en position 25 est remplacée par une arginine, la glutamine en position 176 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 178 est remplacée par une isoleucine.

L'invention concerne plus particulièrement les photoprotéines mutées thermostables dérivées de l'obéline telles que définies ci-dessus, choisies parmi les protéines comprenant les séquences suivantes :

15 - la séquence peptidique SEQ ID NO : 52, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle la lysine en position 23 est remplacée par une arginine,

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 54, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle la glutamine en position 174 est remplacée par une arginine,

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 56, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle la leucine en position 176 est remplacée par une isoleucine,

20 - la séquence peptidique SEQ ID NO : 58, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle la lysine en position 23 est remplacée par une arginine, et la glutamine en position 174 est remplacée par une arginine,

25 - la séquence peptidique SEQ ID NO : 60, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle la lysine en position 23 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 176 est remplacée par une isoleucine,

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 62 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle la glutamine en position 174 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 176 est remplacée par une isoleucine,

30 - la séquence peptidique SEQ ID NO : 64, correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle la lysine en position 23 est remplacée par une arginine, la glutamine en position 174 est remplacée par une arginine, et la leucine en position 176 est remplacée par une isoleucine.

L'invention concerne plus particulièrement les photoprotéines mutées persistantes dérivées de l'aequorine telles que définies ci-dessus, et choisies parmi les protéines comprenant les séquences suivantes :

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 66 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle le glutamate en position 45 est remplacé par une glycine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 68 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle la valine en position 54 est remplacée par une alanine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 70 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle l'aspartate en position 127 est remplacé par une glycine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 72 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle le glutamate en position 138 est remplacé par une glycine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 74 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle la phénylalanine en position 159 est remplacée par une sérine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 76 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 2 dans laquelle l'aspartate en position 163 est remplacé par une glycine.

L'invention a particulièrement pour objet les photoprotéines mutées persistantes dérivées de la clytine telles que définies ci-dessus, choisies parmi les protéines comprenant les séquences suivantes :

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 78 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle le glutamate en position 44 est remplacé par une glycine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 80 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle l'aspartate en position 126 est remplacé par une glycine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 82 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle le glutamate en position 137 est remplacé par une glycine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 84 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle la phénylalanine en position 158 est remplacée par une sérine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 86 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 18 dans laquelle l'aspartate en position 162 est remplacé par une glycine.

L'invention concerne plus particulièrement les photoprotéines mutées persistantes dérivées de la mitrocomine telles que définies ci-dessus, choisies parmi les protéines comprenant les séquences suivantes :

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 88 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle le glutamate en position 43 est remplacé par une glycine,



- la séquence peptidique SEQ ID NO : 90 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle l'aspartate en position 125 est remplacé par une glycine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 92 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle le glutamate en position 136 est remplacé par une glycine,
- 5       - la séquence peptidique SEQ ID NO : 94 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle la phénylalanine en position 157 est remplacée par une sérine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 96 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 34 dans laquelle l'aspartate en position 161 est remplacé par une glycine.

10       L'invention concerne plus particulièrement les photoprotéines mutées persistantes dérivées de l'obéline telles que définies ci-dessus, choisies parmi les protéines comprenant les séquences suivantes :

- la séquence peptidique SEQ ID NO : 98 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle le glutamate en position 41 est remplacé par une glycine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 100 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle l'aspartate en position 123 est remplacé par une glycine,
- 15       - la séquence peptidique SEQ ID NO : 102 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle le glutamate en position 134 est remplacé par une glycine,
- la séquence peptidique SEQ ID NO : 104 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle la phénylalanine en position 155 est remplacée par une sérine,
- 20       - la séquence peptidique SEQ ID NO : 106 correspondant à la séquence SEQ ID NO : 50 dans laquelle l'aspartate en position 159 est remplacé par une glycine.

L'invention a plus particulièrement pour objet les photoprotéines mutées thermostables et persistantes telles que définies ci-dessus, choisies parmi :

- les protéines dérivées de l'aequorine de séquences SEQ ID NO : 107, 108, 109, 25       110, 111, 112, 113, et correspondant aux séquences SEQ ID NO : 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, dans lesquelles E en position 45 est remplacé par G, et/ou V en position 54 est remplacé par A, et/ou D en position 127 est remplacé par G, et/ou E en position 138 est remplacé par G, et/ou F en position 159 est remplacé par S, et/ou D en position 163 est remplacé par G,
- 30       - les protéines dérivées de la clytine de séquences SEQ ID NO : 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, et correspondant aux séquences suivantes : SEQ ID NO : 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, dans lesquelles E en position 44 est remplacé par G, et/ou D en position 126 est remplacé par G, et/ou E en position 137 est remplacé par G, et/ou F en position 158 est remplacé par S, et/ou D en position 162 est remplacé par G,

- les protéines de la mitrocomine de séquences SEQ ID NO : 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, et correspondant aux séquences suivantes : SEQ ID NO : 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, dans lesquelles E en position 43 est remplacé par G, et/ou D en position 125 est remplacé par G, et/ou E en position 136 est remplacé par G, et/ou F en position 157 est remplacé par S, et/ou D en position 161 est remplacé par G,

- les protéines dérivées de l'obéline de séquences SEQ ID NO : 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, et correspondant aux séquences suivantes : SEQ ID NO : 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, dans lesquelles E en position 41 est remplacé par G, et/ou D en position 123 est remplacé par G, et/ou E en position 134 est remplacé par G, et/ou F en position 155 est remplacé par S, et/ou D en position 159 est remplacé par G.

L'invention a plus particulièrement pour objet les photoprotéines mutées telles que définies ci-dessus, caractérisées en ce qu'elles sont liées :

- à une sonde protéique ou nucléique susceptible de reconnaître des antigènes ou protéines ou acides nucléiques déterminés,

- ou à un substrat spécifique d'une activité enzymatique déterminée,

- ou à une molécule susceptible de former un complexe avec une autre molécule, tel que le complexe avidine-biotine.

L'invention concerne également les séquences nucléotidiques codant pour les photoprotéines mutées définies ci-dessus.

A ce titre, l'invention a plus particulièrement pour objet les séquences nucléotidiques susmentionnées, codant pour les photoprotéines mutées telles que définies ci-dessus, choisies parmi les acides nucléiques comprenant les séquences SEQ ID NO : 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, codant respectivement pour les séquences SEQ ID NO : 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, ou toute séquence nucléotidique dérivée par dégénérescence du code génétique des séquences susmentionnées et codant pour les photoprotéines mutées susmentionnées.

L'invention concerne également les vecteurs, notamment les plasmides, contenant une séquence recombinante comprenant une séquence nucléotidique de l'invention telle que définie ci-dessus.

L'invention a également pour objet les cellules hôtes, telles que cellules procaryotes, notamment *E. coli*, ou eucaryotes, notamment les lignées HEK 293

(American Type Culture Collection ATCC n° CRL-1573) ou CHO (ATCC n° CCL-61), comprenant une séquence nucléotidique telle que définie ci-dessus, lesdites cellules étant telles qu'obtenues par transformation à l'aide d'un vecteur susmentionné.

5 L'invention concerne également tout procédé de préparation de photoprotéines mutées telles que définies ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend la transformation de cellules hôtes appropriées à l'aide d'un vecteur susmentionné, la mise en culture de cellules hôtes transformées ainsi obtenues dans un milieu approprié, et la récupération, le cas échéant après purification, des photoprotéines mutées produites par ces cellules, suivie le cas échéant d'une étape de liaison au groupement prosthétique, telle que la  
10 coelenterazine.

L'invention a également pour objet l'utilisation de photoprotéines mutées telles que définies ci-dessus, ou de cellules hôtes transformées susmentionnées exprimant lesdites photoprotéines mutées, dans le cadre de la mise en œuvre :

- de procédés de détection *in vitro* de molécules, tels que des protéines ou  
15 antigènes ou des acides nucléiques dans un échantillon biologique, notamment dans le cadre du dépistage *in vitro* de bactéries telles que les *Listeria* dans les aliments, ou dans le cadre du dépistage d'agents pathogènes tels que le virus VIH chez l'homme,

- de procédés de détection de composés à activité enzymatique dans un échantillon biologique, notamment dans le cadre du criblage de molécules activant ou  
20 inhibant une activité enzymatique spécifique,

- de procédés de détection des variations de calcium intracellulaire induites par divers agents, notamment dans le cadre du criblage de molécules agissant sur une séquence nucléique ou protéique fusionnée à la photoprotéine mutée, ou coexprimée avec la photoprotéine mutée dans des cellules hôtes susmentionnées.

25 L'invention a plus particulièrement pour objet des procédés de détection *in vitro* de protéines ou antigènes ou d'acides nucléiques dans un échantillon biologique, tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce qu'ils comprennent principalement les étapes suivantes :

- le cas échéant, une étape d'amplification du nombre d'acides nucléiques présents  
30 dans l'échantillon biologique,

- immobilisation des protéines ou antigènes ou acides nucléiques sur un support approprié, puis addition d'une sonde spécifique desdits protéines ou antigènes ou acides nucléiques et rinçage, ladite sonde étant liée à une photoprotéine mutée telle que définie

ci-dessus, ou ladite photoprotéine étant additionnée sur le support avec les réactifs appropriés pour sa liaison à ladite sonde,

- mesure de l'intensité de la bioluminescence émise après l'étape de rinçage.

5 L'invention a également pour objet les procédés de détection *in vitro* de composés à activité enzymatique dans un échantillon biologique tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce qu'ils comprennent principalement les étapes suivantes :

- immobilisation sur un support approprié d'un substrat protéique spécifique de l'activité enzymatique à détecter, ce substrat étant lié à une photoprotéine mutée telle que définie ci-dessus, addition de l'échantillon biologique, puis rinçage,
- 10 - ou immobilisation sur un support approprié des composés de l'échantillon biologique, addition du substrat protéique lié à une photoprotéine mutée telle que définie ci-dessus, puis rinçage,
- mesure de l'intensité de la bioluminescence émise après l'étape de rinçage.

15 L'invention a plus particulièrement pour objet encore, les procédés de détection *in vitro* des variations de calcium intracellulaire induites par divers agents tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce qu'ils comprennent la mise en culture de cellules transformées susmentionnées, avec l'échantillon contenant les molécules à détecter, et la mesure de la variation de bioluminescence.

20 Avantageusement, les procédés susmentionnés selon l'invention, sont caractérisés en ce qu'ils peuvent être effectués jusqu'à des températures d'environ 50 °C, à l'aide de photoprotéines mutées thermostables, et, le cas échéant, persistantes, telles que définies ci-dessus.

25 Avantageusement encore, les procédés susmentionnés selon l'invention, sont caractérisés en ce qu'ils peuvent être effectués en simultanés sur échantillons multiples, à l'aide de photoprotéines persistantes, et, le cas échéant, thermostables, telles que définies ci-dessus.

30 L'invention a également pour objet les kits ou trousse, pour la mise en œuvre de procédés tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce qu'ils comprennent des photoprotéines mutées susmentionnées, le cas échéant en association avec des réactifs nécessaires à la mise en œuvre desdits procédés.

L'invention a plus particulièrement pour objet les kits tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce qu'ils peuvent être conservés en solutions prêtes à l'emploi, notamment pendant au moins environ 4 jours à des températures ambiantes d'environ 20°C, et pouvant atteindre jusqu'à environ 37°C, lorsqu'ils contiennent des



photoprotéines mutées thermostables, et, le cas échéant, persistantes, telles que définies ci-dessus.

L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit d'obtention de photoprotéines mutées telles que définies ci-dessus, et des conditions d'utilisation de ces photoprotéines dans le cadre des applications susmentionnées de ces dernières.

### A) Obtention de mutants thermostables de la photoprotéine aequorine

#### Protocoles

La procédure employée a consisté en la réalisation d'une banque de mutants aléatoires d'aequorine générés par la technique de "DNA shuffling" (ou brassage de l'ADN) (Stemmer, WPC, 1994). Ces mutants, insérés dans un vecteur d'expression procaryotique ont été transformés dans *E. coli* et clonés. Les clones ont été criblés individuellement pour une augmentation de bioluminescence. Les meilleurs mutants ont alors été utilisés pour un deuxième tour de DNA shuffling suivi d'un criblage identique. Ce processus a été répété une troisième fois. Trois mutations qui augmentaient l'activité de l'aequorine ont été répertoriées. Lors des test subséquents, nous avons pu montrer que ces mutations n'augmentent pas l'émission de lumière de l'aequorine mais augmentent sa stabilité. Ceci explique que ces mutants aient été sélectionnés dans notre système cellulaire procaryotique (*E. coli*). Pour l'un de ces mutants, les tests montrent une augmentation du temps de demi-vie à 37°C d'un facteur 12.5 en système cellulaire procaryotique et d'un facteur 7.5 pour la protéine purifiée, par rapport à l'aequorine sauvage. De même, la température de demi-inactivation de ce mutant lors d'un choc thermique de 30 minutes est supérieure de 10 degrés Celsius à celle de l'aequorine sauvage (expérience réalisée en système cellulaire et sur protéine purifiée). Ce même mutant montre une légère réduction d'affinité pour le calcium par rapport à l'aequorine sauvage, ce qui est un avantage pour une utilisation de l'aequorine *in vitro*.

#### DNA shuffling

Le cDNA de l'aequorine « sauvage » (Aeqwt, ~600 bp) a été sous-cloné aux sites *KpnI* (5') et *EcoRI* (3') du vecteur pPD16 sous dépendance du promoteur Plac. Ce clone a été nommé pPD-Aeqwt. 20 ng du plasmide pPD-Aeqwt a été digéré par *PstI* et *EagI* (sites externes à l'insert aequorine dans le polylinker de pPD16) et l'insert Aeqwt

amplifié par PCR en utilisant les amorces suivantes : up-e-Aeq, 5' CGG GTA CCG ATG CTTTATGATGTTTCCTGAT 3' et lo-e-Aeq, 5' TGGAATTC TTA GGGGACAGCTCCAC 3'. Le produit de PCR résultant a été purifié (Qiaquick extraction kit, Qiagen). 3 µg du produit purifié a été digéré par la DNaseI (1 ng/µl) dans 100 µl de tampon DNase I à 25°C pendant 7 min. Les fragments de digestion  
5 compris entre 50 et 300 bp ont été purifiés par électrophorèse sur gel d'agarose.

#### *PCR sans amorces (shuffling)*

1 µg des fragments Aeq digérés ont été soumis à une PCR sans amorces dans 50 µl de tampon PCR contenant 200 µM de chaque dNTP, 2,2 mM MgCl<sub>2</sub>, 2.5 unités de  
10 *taq* polymérase (Qiagen) en effectuant 35 cycles avec 30s à 94°C, 30s à 45°C et 30s à 72°C.

#### *PCR avec amorces*

2,5 µl du produit de la réaction de shuffling a été amplifié par 20 cycles de PCR (30s à 94°C, 30s à 58°C et 40s à 72°C) dans 100 µl de tampon de PCR contenant 20  
15 pmole de chaque amorce up-e-Aeq et lo-e-Aeq, 50 µM de chaque dNTP, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub> et 2.5 unités de *taq* polymérase (Qiagen).

#### **Banque de mutants**

20 Le produit de la PCR avec amorces (aequorines mutées) a été purifié (Qiaquick extraction kit, Qiagen), digéré *KpnI* / *EcoRI* et sous-cloné dans le vecteur pPD16 sous dépendance du promoteur Plac. La banque d'aequorines mutantes a été transformée dans la souche d'E. Coli XL1 blue (Stratagene), et étalée sur boîtes LB ampicilline.

Au 1<sup>er</sup> tour de shuffling-criblage, 15840 colonies ont été repiquées  
25 individuellement, transférées en plaques 96 puits (Costar) dans 50 µl de LB ampicilline par puits et incubées 4 h à 37°C avec agitation en vue du criblage de leur activité.

Aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> tour de shuffling-criblage, respectivement 19200 et 17952 colonies ont été repiquées individuellement, transférées en plaques 96 puits dans 200 µl de milieu de congélation (composition en g/l, Bacto tryptone, 16, Bacto yeast extract, 10, NaCl, 5, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,27, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 7,16, Na citrate, 2, MgSO<sub>4</sub>-7H<sub>2</sub>O, 0,1, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
30 0,9, glycérol, 50 et 100 µg/ml d'ampicilline) et après incubation sur la nuit à 37°C sans agitation, stockées à -80°C. Ces plaques de stockage ont été répliquées (96 pin replicator long, Genetix) en plaques 96 puits (Costar) dans 50 µl de LB ampicilline par puits. Ces répliques pour criblage ont été incubées 4 h à 37°C avec agitation.

Après ajout de 50 µl par puits d'une solution contenant Tris pH8, 100 mM, NaCl, 90 mM, coelenterazin, 5 mM, les plaques à cribler ont été incubées à 4°C durant la nuit pour la reconstitution de l'aequorine (volume final par puits 100 µl).

### *Criblage*

5       Après 15 minutes à température ambiante, les clones d'aequorines mutées en plaques 96 puits ont été criblées pour leur activité de bioluminescence activée par le  $\text{Ca}^{2+}$  à l'aide d'un luminomètre à injecteur (PhL, Mediators, Austria). La lumière émise durant les 4 secondes consécutives à l'injection de 100 µl d'une solution contenant  $\text{CaCl}_2$ , 20 mM et triton X100, 1% a été mesurée pour chaque clone individuellement.

10       Les mutants ont été sélectionnés sur la base d'une activité 15 fois supérieure à la moyenne des clones de la plaque 96 puits et ré-étalés sur boîte LB ampicilline pour confirmation et comparaison avec l'aequorine sauvage. A l'issue du 1<sup>er</sup> tour de criblage, 40 clones dont l'activité était supérieure à celle de l'aequorine sauvage ont été

15       sélectionnés pour le 2<sup>e</sup> tour de shuffling-criblage. 37 clones ont été sélectionnés au second tour pour le troisième tour de criblage. L'insert de chacun de ces clones a été amplifié individuellement par PCR en utilisant les amorces up-e-Aeq et lo-e-Aeq (voir ci-dessus, DNA shuffling). Les produits de PCR de chaque clone ont été combinés (200 ng par clone) et soumis au protocole de DNA shuffling précédent pour générer la

20       banque de mutants du tour suivant.

### **Séquençage des mutants**

Le séquençage des mutants (7 mutants sélectionnés au 2<sup>e</sup> tour et 7 mutants sélectionnés au 3<sup>e</sup> tour) a été réalisé sur un séquenceur automatique ABI310 (PE applied biosystems) avec les amorces up-e-Aeq et lo-e-Aeq (voir DNA shuffling).

### **Purification des aequorines**

25       Les cDNA de l'aequorine sauvage et des aequorines mutantes, excisés par double coupure *KpnI/EcoRI* ont été sous-clonés dans pRSETC (Invitrogen, Xpress protein expression system). Les plasmides résultants ont été transformés dans la souche

30       d'E.Coli BL21(DE3) pLysS (Invitrogen) pour expression des aequorines. Les aequorines ont été purifiées par chromatographie d'affinité sur colonne de nickel-agarose (Invitrogen, Xpress protein expression system), selon les instructions du fabricant (élution par 350 mM imidazole). Les aequorines purifiées ont été conservées

à  $-20^{\circ}\text{C}$  dans une solution contenant (concentrations finales) imidazole, 175 mM ; EDTA, 10  $\mu\text{M}$  ; BSA, 10  $\mu\text{g/ml}$  et glycérol, 50%.

### **Expression en lign  e cellulaire eucaryote (HEK 293)**

5 Les cDNA de l'aequorine sauvage et des aequorines mutantes, excisés par double coupure *KpnI/SpeI* ou *HindIII/SpeI* ont été sous-clonés aux sites *KpnI/NheI* ou *HindIII/NheI* dans un vecteur d'expression eucaryote, pCMX, sous dépendance du promoteur CMV. Les plasmides résultants ont été co-transfectés avec un plasmide contenant le gène LacZ ( $\beta$ -galactosidase) sous dépendance du promoteur RSV dans les  
10 cellules HEK 293. 24 h après la transfection les cellules ont été collect  es et resuspendues en tampon PBS.

#### *Test d'activité $\beta$ -galactosidase.*

Un aliquote de la suspension cellulaire a été utilisé pour la mesure de l'activité  $\beta$ -galactosidase (luminescent  $\beta$ -galactosidase detection kit II, Clontech) en plaque 96  
15 puits afin de normaliser les activités aequorine.

#### *Bioluminescence aequorine.*

Après ajout de coelenterazine (10  $\mu\text{M}$  final) la suspension cellulaire a été distribu  e en plaque 96 puits à raison de 50  $\mu\text{l}$  par puits et incub  e 3h à  $37^{\circ}\text{C}$  pour reconstituer l'aequorine. La mesure de l'activité aequorine a été r  alis  e à l'aide d'un  
20 luminomètre    injecteur (PhL, Mediators, Austria). La lumière émise durant les 4 secondes consécutives à l'injection de 100  $\mu\text{l}$  d'une solution contenant  $\text{CaCl}_2$ , 1,5 mM et triton X100, 0,75% a été mesur  e et normalis  e par rapport à l'activité  $\beta$ -galactosidase.

### **Tests de stabilité des aequorines**

#### *En bactéries*

Pour chaque clone d'aequorine à tester, une colonie a été amplifi  e dans 5 ml de LB ampicilline et après centrifugation le culot bactérien a été rincé deux fois par 5 ml d'une solution contenant NaCl, 100 mM ; Tris HCl, 50 mM, pH 8 et EGTA, 1 mM. Les  
30 bactéries ont été resuspendues dans 500  $\mu\text{l}$  de la même solution contenant 10  $\mu\text{M}$  de coelenterazine et incub  es à  $4^{\circ}\text{C}$  durant la nuit. Après ajout de lysozyme (0,8 mg/ml final) et homogénéisation, des aliquotes de 50  $\mu\text{l}$  ont été prélevés pour les test de stabilité.



Stabilité à 37°C au cours du temps : les aliquotes ont été incubés à 37°C et à différents temps (jusqu'à 72 h), puis ont été distribués en plaque 96 puits à raison de 10 µl par puits. La luminescence activée par injection de 200 µl d'une solution contenant CaCl<sub>2</sub>, 2 mM ; NaCl, 100 mM ; Tris HCl pH 8, 50 mM et EGTA, 1 mM (Ca<sup>2+</sup> libre, ~1 mM) a été mesurée et normalisée par rapport à la valeur obtenue à t<sub>0</sub>.

Stabilité à différentes températures : les aliquotes ont été incubés à des températures comprises entre 25 et 55°C durant 30 min puis distribués en plaque 96 puits à raison de 10 µl par puits. La luminescence, mesurée comme ci-dessus, a été normalisée par rapport à la valeur obtenue à 25°C.

#### *Sur protéines purifiées*

Les aequorines purifiées ont été reconstituées par dilution 10 dans une solution contenant Tris HCl, 50 mM pH8 ; DTT, 10 mM, EDTA, 1 mM et coelenterazine, 2 µM et incubation 1h à 4°C. Des aliquotes de 50 µl ont ensuite été prélevés pour les test de stabilité. Les mesures de stabilité ont été effectuées comme précédemment, à l'exception de l'étape d'activation réalisée par injection de 100 µl d'une solution contenant CaCl<sub>2</sub>, 10 mM ; Tris HCl pH 8, 50 mM et EDTA, 1 mM.

#### **Tests de sensibilité calcique des aequorines**

Les aequorines purifiés ont été reconstituées par dilution 10 dans une solution contenant Tris HCl, 50 mM pH8 ; DTT, 10 mM, EDTA, 10 µM et coelenterazine, 2 µM et incubation 1h à 4°C. Les aequorines reconstituées ont été distribuées en plaque 96 puits à raison de 55 µl par puits et activées par 100 µl d'une solution contenant Tris HCl pH 8, 50 mM ; EDTA, 10 µM et des concentrations de Ca<sup>2+</sup> libres variables (concentrations libres finales après injection : 10<sup>-8</sup> à 10<sup>-1</sup> M). Les mesures de luminescence (luminomètre PhL, Mediators) ont été réalisées en mode cinétique (Fast kinetics, Interval 0.1 sec, kinetic points 60). La détermination des courbes de sensibilité calcique a été basée sur les valeurs initiales de luminescence des cinétiques d'émission lumineuse.

#### **B) Obtention de mutants persistants de la photoprotéine aequorine à luminescence prolongée**

## Protocoles

La procédure employée a consisté en la réalisation d'une banque de mutants aléatoires d'aequorine générés par la technique de "DNA shuffling" (Stemmer, WPC, 1994). Ces mutants, insérés dans un vecteur d'expression procaryotique ont été transformés dans E.Coli et clonés. Les clones ont été criblés individuellement pour une augmentation de la durée d'émission de la bioluminescence. Les meilleurs mutants ont alors été séquencés. Nous avons répertorié six mutations qui prolongent la bioluminescence de l'aequorine. Lors des test subséquents, nous avons pu montrer que ces mutations n'augmentent pas l'émission totale de lumière de l'aequorine mais ralentissent sa cinétique. Pour ces mutants, les tests montrent une augmentation du temps d'émission de la bioluminescence (de l'ordre de la minute) d'environ un facteur dix en système cellulaire procaryotique ou eucaryotique et sur protéine purifiée, par rapport à l'aequorine sauvage (de l'ordre de la seconde). Des données préliminaires indiquent que certains mutants présenteraient une thermostabilité supérieure à celle de l'aequorine sauvage (expériences réalisées sur protéine purifiée). Tous ces mutants sauf un montrent une importante réduction d'affinité pour le calcium par rapport à l'aequorine sauvage.

### DNA shuffling

Le cDNA de l'aequorine « sauvage » (Aeqwt, ~600 bp) a été sous-cloné aux sites *KpnI* (5') et *EcoRI* (3') du vecteur pPD16 sous dépendance du promoteur Plac. Ce clone a été nommé pPD-Aeqwt. 20 ng du plasmide pPD-Aeqwt a été digéré par *PstI* et *EagI* (sites externes à l'insert aequorine dans le polylinker de pPD16) et l'insert Aeqwt amplifié par PCR en utilisant les amorces suivantes : up-e-Aeq, 5' CGG GTA CCG ATG CTTTATGATGTTCTGAT 3' et lo-e-Aeq, 5' TGGAATTC TTA GGGGACAGCTCCAC 3'. Le produit de PCR résultant a été purifié (Qiaquick extraction kit, Qiagen). 3 µg du produit purifié a été digéré par la DNaseI (1 ng/µl) dans 100 µl de tampon DNase I à 25°C pendant 7 min. Les fragments de digestion compris entre 50 et 300 bp ont été purifiés par électrophorèse sur gel d'agarose.

*PCR sans amorces (shuffling)*

1  $\mu$ g des fragments Aeq digérés ont été soumis à une PCR sans amorces dans 50  $\mu$ l de tampon PCR contenant 200  $\mu$ M de chaque dNTP, 2,2 mM  $MgCl_2$ , 2.5 unités de *taq* polymérase (Qiagen) en effectuant 35 cycles avec 30s à 94°C, 30s à 45°C et 30s à 72°C.

*PCR avec amorces*

2,5  $\mu$ l du produit de la réaction de shuffling a été amplifié par 20 cycles de PCR (30s à 94°C, 30s à 58°C et 40s à 72°C) dans 100  $\mu$ l de tampon de PCR contenant 20 pmole de chaque amorce up-e-Aeq et lo-e-Aeq, 50  $\mu$ M de chaque dNTP, 1,5 mM  $MgCl_2$  et 2.5 unités de *taq* polymérase (Qiagen).

## Banque de mutants

Le produit de la PCR avec amorces (aequorines mutées) a été purifié (Qiaquick extraction kit, Qiagen), digéré *KpnI* / *EcoRI* et sous-cloné dans le vecteur pPD16 sous dépendance du promoteur Plac. La banque d'aequorines mutantes a été transformée dans la souche d'E. Coli XL1 blue (Stratagene), et étalée sur boîtes LB ampicilline.

15840 colonies ont été repiquées individuellement, transférées en plaques 96 puits (Costar) dans 50  $\mu$ l de LB ampicilline par puits et incubées 4 h à 37°C avec agitation en vue du criblage de leur activité.

Après ajout de 50  $\mu$ l par puits d'une solution contenant Tris pH8, 100 mM, NaCl, 90 mM, coelenterazin, 5 mM, les plaques à cribler ont été incubées à 4°C durant la nuit pour la reconstitution de l'aequorine (volume final par puits 100  $\mu$ l).

*Criblage*

Après 15 minutes à température ambiante, les clones d'aequorines mutées en plaques 96 puits ont été criblées pour leur activité de bioluminescence activée par le  $Ca^{2+}$  à l'aide d'un luminomètre à injecteur (PhL, Mediators, Austria). La lumière émise durant les 4 secondes consécutives (t0-4) à l'injection de 100  $\mu$ l d'une solution contenant  $CaCl_2$ , 20 mM et triton X100, 1%, et durant les 4 secondes suivantes (t4-8) a été mesurée pour chaque clone individuellement. Les mutants ayant un rapport t0-4/t4-8 inférieur à 1.5 ont été sélectionnés et réétagés sur boîte LB ampicilline pour confirmation et détermination des meilleurs mutants.

### Séquençage des mutants

Le séquençage des mutants (20 mutants séquencés) a été réalisé sur un séquenceur automatique ABI310 (PE applied biosystems) avec les amorces up-e-Aeq et lo-e-Aeq (voir DNA shuffling).

5

### Purification des aequorines

Les cDNA de l'aequorine sauvage et des aequorines mutantes, excisés par double coupure *KpnI/EcoRI* ont été sous-clonés dans pRSETC (Invitrogen, Xpress protein expression system). Les plasmides résultants ont été transformés dans la souche d'E.Coli BL21(DE3) pLysS (Invitrogen) pour expression des aequorines. Les aequorines ont été purifiées par chromatographie d'affinité sur colonne de nickel-agarose (Invitrogen, Xpress protein expression system), selon les instructions du fabricant (élution par 350 mM imidazole). Les aequorines purifiées ont été conservées à -20°C dans une solution contenant (concentrations finales) imidazole, 175 mM ; EDTA, 10  $\mu$ M ; BSA, 10  $\mu$ g/ml et glycérol, 50%.

10  
15

### Expression en lignée cellulaire eucaryote (HEK 293)

Les cDNA de l'aequorine sauvage et des aequorines mutantes, excisés par double coupure *KpnI/SpeI* ou *HindIII/SpeI* ont été sous-clonés aux sites *KpnI/NheI* ou *HindIII/NheI* dans un vecteur d'expression eucaryote, pCMX, sous dépendance du promoteur CMV. Les plasmides résultants ont été transfectés dans les cellules HEK 293. 24 h après la transfection les cellules ont été collectées et resuspendues en tampon PBS.

20

Après ajout de coelenterazine (10  $\mu$ M final) la suspension cellulaire a été distribuée en plaque 96 puits à raison de 50  $\mu$ l par puits et incubée 3h à 37°C pour reconstituer l'aequorine. La mesure de l'activité aequorine a été réalisée à l'aide d'un luminomètre à injecteur (PhL, Mediators, Austria). Les cinétiques d'émission de la bioluminescence consécutives à l'injection de 100  $\mu$ l d'une solution contenant CaCl<sub>2</sub>, 1,5 mM et triton X100, 0,75% ont été déterminées en mode cinétique (Fast kinetics, Interval 0.1-10 sec, kinetic points 60).

25

30

## Tests de cinétique de bioluminescence et de sensibilité calcique des aequorines

### *En bactéries*

Pour chaque clone d'aequorine à tester, une colonie a été amplifiée dans 5 ml de LB ampicilline et après centrifugation le culot bactérien a été rincé deux fois par 5 ml d'une solution contenant NaCl, 100 mM ; Tris HCl, 50 mM, pH 8 et EGTA, 1 mM. Les bactéries ont été resuspendues dans 500  $\mu$ l de la même solution contenant 10  $\mu$ M de coelenterazine et incubées à 4°C durant la nuit. Après ajout de lysozyme (0,8 mg/ml final) et homogénéisation, des aliquotes de 50  $\mu$ l ont été prélevés pour les test de cinétique et/ou de sensibilité calcique comme décrit ci-dessous.

### *Sur protéines purifiées*

Les aequorines purifiées ont été reconstituées par dilution 10 dans une solution contenant Tris HCl, 50 mM pH8 ; DTT, 10 mM, EDTA, 10  $\mu$ M et coelenterazine, 2  $\mu$ M et incubation 1h à 4°C. Les aequorines reconstituées ont été distribuées en plaque 96 puits à raison de 55  $\mu$ l par puits et activées par 100  $\mu$ l d'une solution contenant Tris HCl pH 8, 50 mM ; EDTA, 10  $\mu$ M et des concentrations de  $\text{Ca}^{2+}$  libres variables (concentrations libres finales après injection :  $10^{-8}$  à  $10^{-1}$  M). Les mesures de luminescence (luminomètre PhL, Mediators) ont été réalisées en mode cinétique (Fast kinetics, Interval 0.1-10 sec, kinetic points 60). La détermination des courbes de sensibilité calcique a été basée sur les valeurs initiales de luminescence des cinétiques d'émission lumineuse.

## **C) Applications industrielles des mutants de la photoprotéine aequorine**

**1) Détection *in vitro* de molécules organiques (acides nucléiques, protéines, antigènes etc.)**

Ces tests de détection sont basés sur l'immobilisation de la molécule à détecter et sur la fixation spécifique de la photoprotéine à cette molécule. L'immobilisation et la fixation spécifique sont réalisées par des moyens très divers en fonction du type de molécule à détecter et du type d'échantillon à analyser. La quantité de la molécule à détecter dans l'échantillon est ensuite déterminée par activation de la photoprotéine fixée et mesure de la bioluminescence émise.



*a) Détection d'acides nucléiques*

La détection de séquences d'acides nucléiques peut être réalisée, soit après une étape d'amplification par PCR (ADN) ou RT-PCR (ARN) ou par toute autre technique d'amplification d'acides nucléiques, soit directement. Après immobilisation des molécules d'acides nucléiques ou de leurs produits d'amplification, les molécules sont détectées par hybridation d'une sonde. L'hybridation de la sonde est ensuite révélée grâce à une photoprotéine couplée directement à la sonde ou liée de façon subséquente à celle-ci. Les molécules d'acides nucléiques ou de leurs produits d'amplification sont quantifiées par l'intensité de la bioluminescence émise.

Les principales références bibliographiques décrivant de tels procédés sont les suivantes :

1- Lewis JC, Daunert S. Photoproteins as luminescent labels in binding assays. *Fresenius J Anal Chem.* 2000 Mar-Apr;366(6-7):760-8

2- Coombes BK, Mahony JB. Nucleic acid sequence based amplification (NASBA) of *Chlamydia pneumoniae* major outer membrane protein (ompA) mRNA with bioluminescent detection. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2000 Aug;3(4):315-27.

3- Laios E, Ioannou PC, Christopoulos TK. Enzyme-amplified aequorin-based bioluminometric hybridization assays. *Anal Chem.* 2001 Feb 1;73(3):689-92.

4- Actor JK. Bioluminescent quantitation and detection of gene expression during infectious disease. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2000 Aug;3(4):273-88.

5- White SR, Christopoulos TK. Signal amplification system for DNA hybridization assays based on in vitro expression of a DNA label encoding apoaequorin. *Nucleic Acids Res.* 1999 Oct 1;27(19):e25.

6- Guenthner PC, Hart CE. Quantitative, competitive PCR assay for HIV-1 using a microplate-based detection system. *Biotechniques.* 1998 May;24(5):810-6.

*b) Détection de protéines ou d'antigènes*

Après immobilisation, les protéines et antigènes sont détectés par association spécifique avec une sonde (association du type antigène-anticorps ou ligand-récepteur). La fixation de la sonde est ensuite révélée grâce à une photoprotéine couplée directement à la sonde ou liée de façon subséquente à celle-ci. Les molécules de protéines ou d'antigènes sont quantifiées par l'intensité de la bioluminescence émise.

Les principales références bibliographiques décrivant de tels procédés sont les suivantes :

1-Jackson RJ, Fujihashi K, Kiyono H, McGhee JR. Luminometry: a novel bioluminescent immunoassay enhances the quantitation of mucosal and systemic antibody responses. J Immunol Methods. 1996 Apr 19;190(2):189-97.

2-Mattox S, Walrath K, Ceiler D, Smith DF, Cummings RD. A solid-phase assay for the activity of CMPNeuAc:Gal beta 1-4GlcNAc-R alpha-2,6-sialyltransferase. Anal Biochem. 1992 Nov 1;206(2):430-6.

## 2) Détections d'activités enzymatiques

Des substrats protéiques composés en partie d'une photoprotéine (type protéine de fusion) peuvent permettre de mesurer des activités enzymatiques *in vitro* ou en systèmes cellulaires. Les activités enzymatiques détectables sont, par exemple, du type « modification de protéines » (protéases, kinases, glycosylases, etc.). Ce type de mesure peut servir au criblage de molécules activant ou inhibant une activité enzymatique spécifique (par exemple en référence 1, détection de l'activité de la protéase d'HIV-1).

Pour les mesures *in vitro*, le substrat protéique contenant la photoprotéine, ou l'échantillon à doser, sont immobilisés. L'activité enzymatique est ensuite quantifiée par l'intensité de la bioluminescence émise. Le même type de mesure peut être réalisé en systèmes cellulaires exprimant le gène correspondant au substrat protéique contenant la photoprotéine. Les activités enzymatiques cellulaires sont alors quantifiées par activation de la photoprotéine et mesure de l'intensité de la bioluminescence émise.

Un tel procédé est décrit notamment dans Deo SK, Lewis JC, Daunert S. Bioluminescence detection of proteolytic bond cleavage by using recombinant aequorin. Anal Biochem. 2000 May 15;281(1):87-94.

## 3) Détection des variations de calcium intracellulaire en systèmes cellulaires.

Les photoprotéines de type aequorine exprimées en lignées cellulaires (procaryotiques ou eucaryotiques) permettent de détecter les variations de calcium intracellulaire induites par divers agents. Les variations de calcium intracellulaire sont détectées par les variations correspondantes de la bioluminescence émise. L'application la plus courante utilise des lignées eucaryotes du type HEK 293 co-exprimant

l'aequorine et un récepteur de neurotransmetteur (récepteur-canal ou récepteur couplé à une protéine G) pour cribler des agents pharmacologiques ou des ligands naturels agissant sur le récepteur. Inversement, ces systèmes peuvent être utilisés pour cribler des banques d'ADN à la recherche des récepteurs activés par un agent pharmacologique ou un ligand naturel. Le crible est basé sur la variation de bioluminescence induite par l'application de l'agent pharmacologique ou du ligand naturel.

Les principales références bibliographiques décrivant de tels procédés sont les suivantes :

1- Button D, Brownstein M. Aequorin-expressing mammalian cell lines used to report Ca<sup>2+</sup> mobilization. *Cell Calcium*. 1993 Oct;14(9):663-71.

2- Ungrin MD, Singh LM, Stocco R, Sas DE, Abramovitz M. An automated aequorin luminescence-based functional calcium assay for G-protein-coupled receptors. *Anal Biochem*. 1999 Jul 15;272(1):34-42.

3- Schaeffer MT, Cully D, Chou M, Liu J, Van der Ploeg LH, Fong TM. Use of bioluminescent aequorin for the pharmacological characterization of 5HT receptors. *J Recept Signal Transduct Res*. 1999 Nov;19(6):927-38.

4- George SE, Schaeffer MT, Cully D, Beer MS, McAllister G. A high-throughput glow-type aequorin assay for measuring receptor-mediated changes in intracellular calcium levels. *Anal Biochem*. 2000 Nov 15;286(2):231-7.

5- Parnot C, Bardin S, Miserey-Lenkei S, Guedin D, Corvol P, Clauser E. Systematic identification of mutations that constitutively activate the angiotensin II type 1A receptor by screening a randomly mutated cDNA library with an original pharmacological bioassay. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Jun 20;97(13):7615-20.

6- Kotani M, Mollereau C, Detheux M, Le Poul E, Brezillon S, Vakili J, Mazarguil H, Vassart G, Zajac JM, Parmentier M. Functional characterization of a human receptor for neuropeptide FF and related peptides. *Br J Pharmacol*. 2001 May 1;133(1):138-144.

## REVENDICATIONS

5 1. Utilisation de photoprotéines isolées de méduses pour la préparation de photoprotéines mutées ayant une thermostabilité supérieure à celle des photoprotéines dont elles dérivent, encore désignées photoprotéines mutées thermostables, et/ou par un temps de luminescence supérieur à celui des photoprotéines dont elles dérivent, encore désignées photoprotéines mutées persistantes, lesdites photoprotéines mutées étant caractérisées en ce que leur stabilité dans le temps est augmentée à 37°C d'un facteur  
10 d'au moins environ 10, et/ou en ce que leur temps de luminescence est augmenté d'un facteur d'au moins environ 10, par rapport aux photoprotéines dont elles dérivent

2. Procédé de préparation de photoprotéines mutées thermostables, et/ou persistantes, lesdites photoprotéines mutées étant caractérisées en ce que leur stabilité  
15 dans le temps est augmentée à 37°C d'un facteur d'au moins environ 10, et/ou en ce que leur temps de luminescence est augmenté d'un facteur d'au moins environ 10, par rapport aux photoprotéines de méduse dont elles dérivent, caractérisé en ce qu'il comprend la mise en œuvre d'une ou plusieurs mutations desdites photoprotéines de méduse, lesdites mutations étant choisies parmi :

20 \* au moins une des trois mutations augmentant la thermostabilité desdites photoprotéines, et choisie parmi les suivantes :

- suppression de la lysine (K) contenue dans le motif RHKX<sub>1</sub>MF<sub>2</sub> dans lequel X<sub>1</sub>=H ou F, et X<sub>2</sub>= N ou D, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette lysine par un acide aminé naturel ou non,  
25 notamment substitution de cette lysine par une arginine,

- suppression de la glutamine (Q) contenue dans le motif DEMTRQHLGFWY, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette glutamine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette glutamine par une arginine,

30 - suppression de la leucine (L) contenue dans le motif DEMTRQHLGFWY susmentionné, ou substitution de cette leucine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette leucine par une isoleucine,

\* et/ou au moins une des six mutations augmentant le temps de luminescence desdites photoprotéines, et choisie parmi les suivantes :

- suppression du glutamate (E) contenu dans le motif  $DX_1NX_2X_3GX_4IX_5LX_6E$  dans lequel  $X_1=V$  ou  $I$ ,  $X_2=H$ ,  $G$  ou  $S$ ,  $X_3=N$  ou  $D$ ,  $X_4=K$  ou  $Q$ ,  $X_5=S$ ,  $T$  ou  $N$ , et  $X_6=D$  ou  $N$ , ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de ce glutamate par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de ce glutamate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif  $DKDX_1X_2GX_3X_4X_5LDE$  dans lequel  $X_1=Q$ ,  $G$  ou  $R$ ,  $X_2=N$  ou  $S$ ,  $X_3=A$ ,  $S$  ou  $T$ ,  $X_4=I$  ou  $V$ , et  $X_5=T$  ou  $S$ , ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du glutamate (E) contenu dans le motif  $DKDX_1X_2GX_3X_4X_5LDE$  susmentionné, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de ce glutamate par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de ce glutamate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression de la phénylalanine (F) contenue dans le motif  $EX_1TFX_2X_3$  dans lequel  $X_1=E$ ,  $K$  ou  $A$ ,  $X_2=R$ ,  $K$  ou  $A$ , et  $X_3=V$  ou  $H$ , ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette phénylalanine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette phénylalanine par une sérine, ou par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif  $DX_1DX_2X_3GX_4LDVDE$ , dans lequel  $X_1=I$  ou  $L$ ,  $X_2=E$ ,  $N$  ou  $G$ ,  $X_3=S$  ou  $D$ , et  $X_4=Q$ ,  $K$  ou  $D$ , ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression de la valine en position 54 de la séquence peptidique SEQ ID NO : 2 de l'aequorine, ou substitution de cette valine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette valine par une alanine, ou par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine.



3. Photoprotéines mutées dérivées des photoprotéines isolées de méduses, caractérisées en ce que leur stabilité dans le temps est augmentée à 37°C d'un facteur d'au moins environ 10, et/ou en ce que leur temps de luminescence est augmenté d'un facteur d'au moins environ 10, par rapport aux photoprotéines dont elles dérivent.

5

4. Photoprotéines mutées selon la revendication 3, caractérisées en ce qu'elles sont stables pendant au moins environ 30 minutes jusqu'à la température d'environ 50°C, et en ce qu'elles peuvent être conservées pendant au moins environ 4 jours à des températures pouvant atteindre jusqu'à 37°C, et/ou en ce que leur temps de luminescence est compris entre environ 1 min et environ 5 min.

10

5. Photoprotéines mutées selon l'une des revendications 3 ou 4, caractérisées en ce qu'elles comprennent

15

\* au moins une des trois mutations augmentant leur thermostabilité, choisie parmi les suivantes :

- suppression de la lysine (K) contenue dans le motif RHKX<sub>1</sub>MFX<sub>2</sub> dans lequel X<sub>1</sub>=H ou F, et X<sub>2</sub>= N ou D, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette lysine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette lysine par une arginine,

20

- suppression de la glutamine (Q) contenue dans le motif DEMTRQH LGFWY, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette glutamine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette glutamine par une arginine,

25

- suppression de la leucine (L) contenue dans le motif DEMTRQH LGFWY susmentionné, ou substitution de cette leucine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette leucine par une isoleucine,

\* et/ou au moins une des six mutations augmentant leur temps de luminescence, choisie parmi les suivantes :

30

- suppression du glutamate (E) contenu dans le motif DX<sub>1</sub>NX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>GX<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>LX<sub>6</sub>E dans lequel X<sub>1</sub>=V ou I, X<sub>2</sub>=H, G ou S, X<sub>3</sub>=N ou D, X<sub>4</sub>=K ou Q, X<sub>5</sub>=S, T ou N, et X<sub>6</sub>=D ou N, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de ce glutamate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de ce glutamate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif DKDX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>GX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>LDE dans lequel X<sub>1</sub>=Q, G ou R, X<sub>2</sub>=N ou S, X<sub>3</sub>=A, S ou T, X<sub>4</sub>=I ou V, et X<sub>5</sub>=T ou S, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du glutamate (E) contenu dans le motif DKDX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>GX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>LDE susmentionné, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de ce glutamate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de ce glutamate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression de la phénylalanine (F) contenue dans le motif EX<sub>1</sub>TFX<sub>2</sub>X<sub>3</sub> dans lequel X<sub>1</sub>=E, K ou A, X<sub>2</sub>=R, K ou A, et X<sub>3</sub>=V ou H, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette phénylalanine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette phénylalanine par une sérine, ou par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif DX<sub>1</sub>DX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>GX<sub>4</sub>LDVDE, dans lequel X<sub>1</sub>=I ou L, X<sub>2</sub>=E, N ou G, X<sub>3</sub>=S ou D, et X<sub>4</sub>=Q, K ou D, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression de la valine en position 54 de la séquence peptidique SEQ ID NO : 2 de l'aequorine, ou substitution de cette valine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette valine par une alanine, ou par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine.

6. Photoprotéines mutées thermostables selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins une des deux mutations suivantes :

- suppression de la glutamine contenue dans le motif DEMTRQHLGFWY, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de cette glutamine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette glutamine par une arginine,

- suppression de la leucine contenue dans le motif DEMTRQHLGFWY susmentionné, ou substitution de cette leucine par un acide aminé naturel ou non, notamment substitution de cette leucine par une isoleucine.

5 7. Photoprotéines mutées persistantes selon l'une des revendications 3 à 5, caractérisées en ce qu'elles comprennent au moins une des mutations suivantes :

- suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif DKDX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>GX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>LDE dans lequel X<sub>1</sub>=Q, G ou R, X<sub>2</sub>=N ou S, X<sub>3</sub>=A, S ou T, X<sub>4</sub>=I ou V, et X<sub>5</sub>=T ou S, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou  
10 substitution de cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du glutamate (E) contenu dans le motif DKDX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>GX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>LDE susmentionné, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou  
15 substitution de ce glutamate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de ce glutamate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine,

- suppression du premier aspartate (D) contenu dans le motif DX<sub>1</sub>DX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>GX<sub>4</sub>LDVDE, dans lequel X<sub>1</sub>=I ou L, X<sub>2</sub>=E, N ou G, X<sub>3</sub>=S ou D, et X<sub>4</sub>=Q, K ou D, ce motif peptidique étant conservé chez lesdites photoprotéines, ou substitution de  
20 cet aspartate par un acide aminé naturel ou non, à l'exclusion de la sérine, notamment substitution de cet aspartate par un acide aminé de petite taille tel que la glycine, l'alanine, la cystéine, ou la thréonine.

25 8. Photoprotéines mutées selon l'une des revendications 3 à 7, caractérisées en ce qu'elles dérivent de l'aequorine (SEQ ID NO : 2), de la clytine (SEQ ID NO : 18), de la mitrocomine (SEQ ID NO : 34), et de l'obéline (SEQ ID NO : 50).

9. Photoprotéines mutées thermostables selon la revendication 8, choisies parmi :

30 - les protéines dérivées de l'aequorine comprenant les séquences suivantes : SEQ ID NO : 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16,  
- les protéines dérivées de la clytine comprenant les séquences suivantes : SEQ ID NO : 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32,

- les protéines de la mitrocomine comprenant les séquences suivantes : SEQ ID NO : 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48,

- les protéines dérivées de l'obéline comprenant les séquences suivantes : SEQ ID NO : 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64.

5

**10.** Photoprotéines mutées persistantes selon la revendication 8, choisies parmi :

- les protéines dérivées de l'aequorine comprenant les séquences suivantes : SEQ ID NO : 66, 68, 70, 72, 74, 76,

- les protéines dérivées de la clytine comprenant les séquences suivantes : SEQ ID NO : 78, 80, 82, 84, et 86,

- les protéines de la mitrocomine comprenant les séquences suivantes : SEQ ID NO : 88, 90, 92, 94, et 96,

- les protéines dérivées de l'obéline comprenant les séquences suivantes : SEQ ID NO : 98, 100, 102, 104, et 106.

15

**11.** Photoprotéines mutées thermostables et persistantes selon la revendication 8, choisies parmi :

- les protéines dérivées de l'aequorine de séquences SEQ ID NO : 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, et correspondant aux séquences SEQ ID NO : 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, dans lesquelles E en position 45 est remplacé par G, et/ou V en position 54 est remplacé par A, et/ou D en position 127 est remplacé par G, et/ou E en position 138 est remplacé par G, et/ou F en position 159 est remplacé par S, et/ou D en position 163 est remplacé par G,

- les protéines dérivées de la clytine de séquences SEQ ID NO : 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, et correspondant aux séquences suivantes : SEQ ID NO : 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, dans lesquelles E en position 44 est remplacé par G, et/ou D en position 126 est remplacé par G, et/ou E en position 137 est remplacé par G, et/ou F en position 158 est remplacé par S, et/ou D en position 162 est remplacé par G,

- les protéines de la mitrocomine de séquences SEQ ID NO : 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, et correspondant aux séquences suivantes : SEQ ID NO : 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, dans lesquelles E en position 43 est remplacé par G, et/ou D en position 125 est remplacé par G, et/ou E en position 136 est remplacé par G, et/ou F en position 157 est remplacé par S, et/ou D en position 161 est remplacé par G,

30

- 5       - les protéines dérivées de l'obéline de séquences SEQ ID NO : 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, et correspondant aux séquences suivantes : SEQ ID NO : 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, dans lesquelles E en position 41 est remplacé par G, et/ou D en position 123 est remplacé par G, et/ou E en position 134 est remplacé par G, et/ou F en position 155 est remplacé par S, et/ou D en position 159 est remplacé par G.

12. Photoprotéines mutées selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisées en ce qu'elles sont liées :

- 10       - à une sonde protéique ou nucléique susceptible de reconnaître des antigènes ou protéines ou acides nucléiques déterminés,  
      - ou à un substrat spécifique d'une activité enzymatique déterminée,  
      - ou à une molécule susceptible de former un complexe avec une autre molécule, tel que le complexe avidine-biotine.

15       13. Séquences nucléotidiques codant pour les photoprotéines mutées selon l'une des revendications 3 à 12.

20       14. Séquences nucléotidiques selon la revendication 13, codant pour les photoprotéines mutées selon les revendications 9 à 11, choisies parmi les acides nucléiques comprenant les séquences SEQ ID NO : 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 105, ou toute séquence nucléotidique dérivée par dégénérescence du code génétique des séquences susmentionnées et codant pour les photoprotéines mutées selon les revendications 9 à  
25       11.

15. Vecteur, tel qu'un plasmide, contenant une séquence recombinante comprenant une séquence nucléotidique selon la revendication 13 ou 14.

30       16. Cellules hôtes, telles que cellules procaryotes, notamment *E. coli*, ou eucaryotes, notamment les lignées HEK 293, ou CHO, transformées par un vecteur selon la revendication 15.



17. Procédé de préparation de photoprotéines mutées selon l'une des revendications 3 à 12, caractérisé en ce qu'il comprend l'utilisation d'un vecteur selon la revendication 15 capable de produire lesdites photoprotéines, ou la transformation de cellules hôtes appropriées à l'aide d'un vecteur susmentionné, la mise en culture de cellules hôtes transformées selon la revendication 16 ainsi obtenues dans un milieu approprié, et la récupération, le cas échéant après purification, des photoprotéines mutées produites par ces cellules.

18. Utilisation de photoprotéines mutées selon l'une des revendications 3 à 12, ou de cellules hôtes transformées selon la revendication 16 exprimant lesdites photoprotéines mutées, dans le cadre de la mise en œuvre :

- de procédés de détection *in vitro* de molécules, tels que des protéines ou antigènes ou des acides nucléiques dans un échantillon biologique, notamment dans le cadre du dépistage *in vitro* de bactéries telles que les *Listeria* dans les aliments, ou dans le cadre du dépistage d'agents pathogènes tels que le virus VIH chez l'homme,
- de procédés de détection de composés à activité enzymatique dans un échantillon biologique, notamment dans le cadre du criblage de molécules activant ou inhibant une activité enzymatique spécifique,
- de procédés de détection des variations de calcium intracellulaire induites par divers agents, notamment dans le cadre du criblage de molécules agissant sur une séquence nucléique ou protéique fusionnée à la photoprotéine mutée, ou coexprimée avec la photoprotéine mutée dans des cellules hôtes susmentionnées.

19. Procédés de détection *in vitro* de protéines ou antigènes ou d'acides nucléiques dans un échantillon biologique, tels que définis dans la revendication 18, caractérisés en ce qu'ils comprennent principalement les étapes suivantes :

- le cas échéant, une étape d'amplification du nombre d'acides nucléiques présents dans l'échantillon biologique,
- immobilisation des protéines ou antigènes ou acides nucléiques sur un support approprié, puis addition d'une sonde spécifique desdites protéines ou antigènes ou acides nucléiques et rinçage, ladite sonde étant liée à une photoprotéine selon la revendication 12, ou ladite photoprotéine étant additionnée sur le support avec les réactifs appropriés pour sa liaison à ladite sonde,
- mesure de l'intensité de la bioluminescence émise après l'étape de rinçage.

20. Procédés de détection *in vitro* de composés à activité enzymatique dans un échantillon biologique tels que définis dans la revendication 18, caractérisés en ce qu'ils comprennent principalement les étapes suivantes :

- 5           - immobilisation sur un support approprié d'un substrat protéique spécifique de l'activité enzymatique à détecter, ce substrat étant lié à une photoprotéine selon la revendication 12, addition de l'échantillon biologique, puis rinçage,
- ou immobilisation sur un support approprié des composés de l'échantillon biologique, addition du substrat protéique lié à une photoprotéine selon la revendication 10       12, puis rinçage,
- mesure de l'intensité de la bioluminescence émise après l'étape de rinçage.

21. Procédés de détection *in vitro* des variations de calcium intracellulaire induites par divers agents tels que définis dans la revendication 18, caractérisés en ce qu'il 15 comprend la mise en culture de cellules transformées selon la revendication 16, avec l'échantillon contenant les molécules à détecter, et la mesure de la variation de bioluminescence.

22. Procédés selon l'une des revendications 19 à 21, caractérisés en ce qu'ils 20 peuvent être effectués jusqu'à des températures d'environ 50 °C, à l'aide de photoprotéines thermostables, et, le cas échéant, persistantes, selon l'une des revendications 3 à 12.

23. Procédés selon l'une des revendications 19 à 22, caractérisés en ce qu'ils 25 peuvent être effectués en simultanés sur échantillons multiples, à l'aide de photoprotéines persistantes, et, le cas échéant, thermostables, selon l'une des revendications 3 à 12.

24. Kits pour la mise en œuvre de procédés selon l'une des revendications 19 à 23, 30 caractérisés en ce qu'ils comprennent des photoprotéines mutées selon l'une des revendications 3 à 12, le cas échéant en association avec des réactifs nécessaires à la mise en œuvre desdits procédés.

25. Kits selon la revendication 24, caractérisés en ce qu'ils peuvent être conservés en solutions prêtes à l'emploi, notamment pendant au moins 4 jours à des températures ambiantes d'environ 20°C et pouvant atteindre jusqu'à environ 37°C, lorsqu'ils contiennent des photoprotéines thermostables, et, le cas échéant, persistantes, selon l'une des revendications 3 à 12.

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; CNRS

&lt;120&gt; PHOTOPROTEINES MUTEES ET LEURS APPLICATIONS

&lt;130&gt; IFB 01 AJ CNR MEDU

&lt;140&gt; FR 01 09293

&lt;141&gt; 2001-07-12

&lt;160&gt; 134

&lt;170&gt; PatentIn version 3.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 600

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Aequorea victoria

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(600)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 1

atg ctt tat gat gtt cct gat tat gct agc ctc aaa ctt aca tca gac	48
Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
ttc gac aac cca aga tgg att gga cga cac aag cat atg ttc aat ttc	96
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
ctt gat gtc aac cac aat gga aaa atc tct ctt gac gag atg gtc tac	144
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
aag gca tct gat att gtc atc aat aac ctt gga gca aca cct gag caa	192
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
gcc aaa cga cac aaa gat gct gta gaa gcc ttc ttc gga gga gct gga	240
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
atg aaa tat ggt gtg gaa act gat tgg cct gca tat att gaa gga tgg	288
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
aaa aaa ttg gct act gat gaa ttg gag aaa tac gcc aaa aac gaa cca	336
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	

acg ctc atc cgt ata tgg ggt gat gct ttg ttt gat atc gtt gac aaa 384  
 Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys  
 115 120 125

gat caa aat gga gcc att aca ctg gat gaa tgg aaa gca tac acc aaa 432  
 Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
 130 135 140

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca ttc aga 480  
 Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg  
 145 150 155 160

gtg tgc gat att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca 528  
 Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
 165 170 175

aga caa cat tta gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag 576  
 Arg Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa 600  
 Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Aequorea victoria

&lt;400&gt; 2

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp  
 1 5 10 15

Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe  
 20 25 30

Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr  
 35 40 45

Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln  
 50 55 60

Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
 65 70 75 80

Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
 85 90 95

Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
 100 105 110

Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys  
 115 120 125



Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
 130 135 140  
 Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg  
 145 150 155 160  
 Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
 165 170 175  
 Arg Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190  
 Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 600

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1) .. (600)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 3

atg ctt tat gat gtt cct gat tat gct agc ctc aaa ctt aca tca gac	48
Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
ttc gac aac cca aga tgg att gga cga cac agg cat atg ttc aat ttc	96
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Arg His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
ctt gat gtc aac cac aat gga aaa atc tct ctt gac gag atg gtc tac	144
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
aag gca tct gat att gtc atc aat aac ctt gga gca aca cct gag caa	192
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
gcc aaa cga cac aaa gat gct gta gaa gcc ttc ttc gga gga gct gga	240
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
atg aaa tat ggt gtg gaa act gat tgg cct gca tat att gaa gga tgg	288
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
aaa aaa ttg gct act gat gaa ttg gag aaa tac gcc aaa aac gaa cca	336
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	

acg ctc atc cgt ata tgg ggt gat gct ttg ttt gat atc gtt gac aaa 384  
 Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys  
 115 120 125

gat caa aat gga gcc att aca ctg gat gaa tgg aaa gca tac acc aaa 432  
 Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
 130 135 140

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca ttc aga 480  
 Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg  
 145 150 155 160

gtg tgc gat att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca 528  
 Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
 165 170 175

aga caa cat tta gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag 576  
 Arg Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa 600  
 Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;400&gt; 4

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp  
 1 5 10 15

Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Arg His Met Phe Asn Phe  
 20 25 30

Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr  
 35 40 45

Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln  
 50 55 60

Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
 65 70 75 80

Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
 85 90 95

Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
 100 105 110

Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys  
 115 120 125

Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
 130 135 140

Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg  
 145 150 155 160

Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
 165 170 175

Arg Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 600

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(600)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 5

atg ctt tat gat gtt cct gat tat gct agc ctc aaa ctt aca tca gac 48  
 Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp  
 1 5 10 15

ttc gac aac cca aga tgg att gga cga cac aag cat atg ttc aat ttc 96  
 Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe  
 20 25 30

ctt gat gtc aac cac aat gga aaa atc tct ctt gac gag atg gtc tac 144  
 Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr  
 35 40 45

aag gca tct gat att gtc atc aat aac ctt gga gca aca cct gag caa 192  
 Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln  
 50 55 60

gcc aaa cga cac aaa gat gct gta gaa gcc ttc ttc gga gga gct gga 240  
 Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
 65 70 75 80

atg aaa tat ggt gtg gaa act gat tgg cct gca tat att gaa gga tgg 288  
 Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
 85 90 95

aaa aaa ttg gct act gat gaa ttg gag aaa tac gcc aaa aac gaa cca 336  
 Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
 100 105 110

acg ctc atc cgt ata tgg ggt gat gct ttg ttt gat atc gtt gac aaa 384  
 Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys  
 115 120 125

gat	caa	aat	gga	gcc	att	aca	ctg	gat	gaa	tgg	aaa	gca	tac	acc	aaa	432
Asp	Gln	Asn	Gly	Ala	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Thr	Lys	
	130					135					140					
gct	gct	ggt	atc	atc	caa	tca	tca	gaa	gat	tgc	gag	gaa	aca	ttc	aga	480
Ala	Ala	Gly	Ile	Ile	Gln	Ser	Ser	Glu	Asp	Cys	Glu	Glu	Thr	Phe	Arg	
	145				150					155					160	
gtg	tgc	gat	att	gat	gaa	agt	gga	caa	ctc	gat	gtt	gat	gag	atg	aca	528
Val	Cys	Asp	Ile	Asp	Glu	Ser	Gly	Gln	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	
				165					170					175		
aga	cga	cat	tta	gga	ttt	tgg	tac	acc	atg	gat	cct	gct	tgc	gaa	aag	576
Arg	Arg	His	Leu	Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Met	Asp	Pro	Ala	Cys	Glu	Lys	
			180					185					190			
ctc	tac	ggt	gga	gct	gtc	ccc	taa									600
Leu	Tyr	Gly	Gly	Ala	Val	Pro										
			195													

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;400&gt; 6

Met	Leu	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Ser	Asp	
1				5					10					15		
Phe	Asp	Asn	Pro	Arg	Trp	Ile	Gly	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asn	Phe	
			20					25					30			
Leu	Asp	Val	Asn	His	Asn	Gly	Lys	Ile	Ser	Leu	Asp	Glu	Met	Val	Tyr	
		35					40					45				
Lys	Ala	Ser	Asp	Ile	Val	Ile	Asn	Asn	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	
	50					55					60					
Ala	Lys	Arg	His	Lys	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	
65					70					75					80	
Met	Lys	Tyr	Gly	Val	Glu	Thr	Asp	Trp	Pro	Ala	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	
				85					90					95		
Lys	Lys	Leu	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Glu	Lys	Tyr	Ala	Lys	Asn	Glu	Pro	
			100					105					110			
Thr	Leu	Ile	Arg	Ile	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Val	Asp	Lys	
		115					120					125				
Asp	Gln	Asn	Gly	Ala	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Thr	Lys	
	130					135					140					
Ala	Ala	Gly	Ile	Ile	Gln	Ser	Ser	Glu	Asp	Cys	Glu	Glu	Thr	Phe	Arg	
145					150					155					160	

```
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
                  165                               170                   175
```

```
Arg Arg His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
              180                      185                             190
```

```
Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
      195
```

<210> 7

<211> 600

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'aeguorine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (600)

<223>

<400> 7

atg	ctt	tat	gat	gtt	cct	gat	tat	gct	agc	ctc	aaa	ctt	aca	tca	gac	48
Met	Leu	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Ser	Asp	
1				5				10						15		

ttc gac aac cca aga tgg att gga cga cac aag cat atg ttc aat ttc 96  
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe  
20 25 30

ctt gat gtc aac cac aat gga aaa atc tct ctt gac gag atg gtc tac 144  
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr  
35 40 45

aag gca tct gat att gtc atc aat aac ctt gga gca aca cct gag caa 192  
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln  
50 55 60

gcc aaa cga cac aaa gat gct gta gaa gcc ttc ttc gga gga gct gga 240  
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
65 70 75 80

atg aaa tat ggt gtg gaa act gat tgg cct gca tat att gaa gga tgg 288  
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
85 90 95

aaa aaa ttg gct act gat gaa ttg gag aaa tac gcc aaa aac gaa cca 336  
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
100 105 110

```
acg ctc atc cgt ata tgg ggt gat gct ttg ttt gat atc gtt gac aaa      384
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys
      115                      120                      125
```



gat	caa	aat	gga	gcc	att	aca	ctg	gat	gaa	tgg	aaa	gca	tac	acc	aaa	432
Asp	Gln	Asn	Gly	Ala	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Thr	Lys	
130						135					140					
gct	gct	ggt	atc	atc	caa	tca	tca	gaa	gat	tgc	gag	gaa	aca	ttc	aga	480
Ala	Ala	Gly	Ile	Ile	Gln	Ser	Ser	Glu	Asp	Cys	Glu	Glu	Thr	Phe	Arg	
145					150					155					160	
gtg	tgc	gat	att	gat	gaa	agt	gga	caa	ctc	gat	gtt	gat	gag	atg	aca	528
Val	Cys	Asp	Ile	Asp	Glu	Ser	Gly	Gln	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	
				165					170					175		
aga	caa	cat	ata	gga	ttt	tgg	tac	acc	atg	gat	cct	gct	tgc	gaa	aag	576
Arg	Gln	His	Ile	Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Met	Asp	Pro	Ala	Cys	Glu	Lys	
			180					185					190			
ctc	tac	ggt	gga	gct	gtc	ccc	taa									600
Leu	Tyr	Gly	Gly	Ala	Val	Pro										
		195														

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;400&gt; 8

Met	Leu	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Ser	Asp	
1				5					10					15		
Phe	Asp	Asn	Pro	Arg	Trp	Ile	Gly	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asn	Phe	
			20					25					30			
Leu	Asp	Val	Asn	His	Asn	Gly	Lys	Ile	Ser	Leu	Asp	Glu	Met	Val	Tyr	
		35					40					45				
Lys	Ala	Ser	Asp	Ile	Val	Ile	Asn	Asn	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	
	50					55					60					
Ala	Lys	Arg	His	Lys	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	
65					70					75					80	
Met	Lys	Tyr	Gly	Val	Glu	Thr	Asp	Trp	Pro	Ala	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	
				85					90					95		
Lys	Lys	Leu	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Glu	Lys	Tyr	Ala	Lys	Asn	Glu	Pro	
			100					105					110			
Thr	Leu	Ile	Arg	Ile	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Val	Asp	Lys	
		115					120					125				
Asp	Gln	Asn	Gly	Ala	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Thr	Lys	
	130					135					140					
Ala	Ala	Gly	Ile	Ile	Gln	Ser	Ser	Glu	Asp	Cys	Glu	Glu	Thr	Phe	Arg	
145					150					155					160	

atg Met 1	ctt Leu	tat Tyr	gat Asp	gtt Val 5	cct Pro	gat Asp	tat Tyr	gct Ala	agc Ser 10	ctc Leu	aaa Lys	ctt Leu	aca Thr	tca Ser 15	gac Asp	48
ttc Phe	gac Asp	aac Asn	cca Pro 20	aga Arg	tgg Trp	att Ile	gga Gly	cga Arg 25	cac His	agg Arg	cat His	atg Met	ttc Phe 30	aat Asn	ttc Phe	96
ctt Leu	gat Asp	gtc Val 35	aac Asn	cac His	aat Asn	gga Gly	aaa Lys 40	atc Ile	tct Ser	ctt Leu	gac Asp	gag Glu 45	atg Met	gtc Val	tac Tyr	144
aag Lys 50	gca Ala	tct Ser	gat Asp	att Ile	gtc Val	atc Ile 55	aat Asn	aac Asn	ctt Leu	gga Gly	gca Ala 60	aca Thr	cct Pro	gag Glu	caa Gln	192
gcc Ala 65	aaa Lys	cga Arg	cac His	aaa Lys	gat Asp 70	gct Ala	gta Val	gaa Glu	gcc Ala	ttc Phe 75	ttc Phe	gga Gly	gga Gly	gct Ala 80	gga Gly	240
atg Met	aaa Lys	tat Tyr	ggg Gly 85	gtg Val	gaa Glu	act Thr	gat Asp	tgg Trp	cct Pro 90	gca Ala	tat Tyr	att Ile	gaa Glu 95	gga Gly	tgg Trp	288
aaa Lys	aaa Lys	ttg Leu	gct Ala 100	act Thr	gat Asp	gaa Glu	ttg Leu 105	gag Glu	aaa Lys	tac Tyr	gcc Ala	aaa Lys 110	aac Asn	gaa Glu	cca Pro	336
acg Thr	ctc Leu	atc Ile 115	cgt Arg	ata Ile	tgg Trp	ggg Gly	gat Asp 120	gct Ala	ttg Leu	ttt Phe	gat Asp	atc Ile 125	gtt Val	gac Asp	aaa Lys	384
gat Asp 130	caa Gln	aat Asn	gga Gly	gcc Ala	att Ile	aca Thr 135	ctg Leu	gat Asp	gaa Glu	tgg Trp	aaa Lys 140	gca Ala	tac Tyr	acc Thr	aaa Lys	432

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca ttc aga	480
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
gtg tgc gat att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca	528
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	
aga cga cat tta gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag	576
Arg Arg His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys	
180 185 190	
ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa	600
Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;400&gt; 10

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Arg His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys	
115 120 125	
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys	
130 135 140	
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	

Arg Arg His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
                   180                                  185                                  190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
                   195

<210> 11

<211> 600

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(600)

<223>

<400> 11

atg	ctt	tat	gat	gtt	cct	gat	tat	gct	agc	ctc	aaa	ctt	aca	tca	gac	48
Met	Leu	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Ser	Asp	
1				5				10					15			

ttc	gac	aac	cca	aga	tgg	att	gga	cga	cac	agg	cat	atg	ttc	aat	ttc	96
Phe	Asp	Asn	Pro	Arg	Trp	Ile	Gly	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asn	Phe	
			20				25						30			

ctt	gat	gtc	aac	cac	aat	gga	aaa	atc	tct	ctt	gac	gag	atg	gtc	tac	144
Leu	Asp	Val	Asn	His	Asn	Gly	Lys	Ile	Ser	Leu	Asp	Glu	Met	Val	Tyr	
		35				40						45				

aag	gca	tct	gat	att	gtc	atc	aat	aac	ctt	gga	gca	aca	cct	gag	caa	192
Lys	Ala	Ser	Asp	Ile	Val	Ile	Asn	Asn	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	
	50					55					60					

gcc	aaa	cga	cac	aaa	gat	gct	gta	gaa	gcc	ttc	ttc	gga	gga	gct	gga	240
Ala	Lys	Arg	His	Lys	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	
65				70					75						80	

atg	aaa	tat	ggt	gtg	gaa	act	gat	tgg	cct	gca	tat	att	gaa	gga	tgg	288
Met	Lys	Tyr	Gly	Val	Glu	Thr	Asp	Trp	Pro	Ala	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	
				85				90						95		

aaa	aaa	ttg	gct	act	gat	gaa	ttg	gag	aaa	tac	gcc	aaa	aac	gaa	cca	336
Lys	Lys	Leu	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Glu	Lys	Tyr	Ala	Lys	Asn	Glu	Pro	
		100					105						110			

acg	ctc	atc	cgt	ata	tgg	ggt	gat	gct	ttg	ttt	gat	atc	gtt	gac	aaa	384
Thr	Leu	Ile	Arg	Ile	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Val	Asp	Lys	
		115				120						125				

gat	caa	aat	gga	gcc	att	aca	ctg	gat	gaa	tgg	aaa	gca	tac	acc	aaa	432
Asp	Gln	Asn	Gly	Ala	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Thr	Lys	
	130					135					140					

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca ttc aga	480
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
gtg tgc gat att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca	528
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	
aga caa cat ata gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag	576
Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys	
180 185 190	
ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa	600
Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;400&gt; 12

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Arg His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys	
115 120 125	
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys	
130 135 140	
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	



Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

<210> 13

<211> 600

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(600)

<223>

<400> 13

atg ctt tat gat gtt cct gat tat gct agc ctc aaa ctt aca tca gac	48
Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
ttc gac aac cca aga tgg att gga cga cac aag cat atg ttc aat ttc	96
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
ctt gat gtc aac cac aat gga aaa atc tct ctt gac gag atg gtc tac	144
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
aag gca tct gat att gtc atc aat aac ctt gga gca aca cct gag caa	192
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
gcc aaa cga cac aaa gat gct gta gaa gcc ttc ttc gga gga gct gga	240
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
atg aaa tat ggt gtg gaa act gat tgg cct gca tat att gaa gga tgg	288
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
aaa aaa ttg gct act gat gaa ttg gag aaa tac gcc aaa aac gaa cca	336
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	
acg ctc atc cgt ata tgg ggt gat gct ttg ttt gat atc gtt gac aaa	384
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys	
115 120 125	
gat caa aat gga gcc att aca ctg gat gaa tgg aaa gca tac acc aaa	432
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys	
130 135 140	

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca ttc aga 480  
 Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg  
 145 150 155 160

gtg tgc gat att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca 528  
 Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
 165 170 175

aga cga cat ata gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag 576  
 Arg Arg His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa 600  
 Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

<210> 14

<211> 199

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<400> 14

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp  
 1 5 10 15

Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe  
 20 25 30

Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr  
 35 40 45

Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln  
 50 55 60

Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
 65 70 75 80

Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
 85 90 95

Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
 100 105 110

Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys  
 115 120 125

Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
 130 135 140

Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg  
 145 150 155 160

Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
 165 170 175

Arg Arg His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

<210> 15

<211> 600

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(600)

<223>

<400> 15

atg	ctt	tat	gat	gtt	cct	gat	tat	gct	agc	ctc	aaa	ctt	aca	tca	gac	48
Met	Leu	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Ser	Asp	
1				5				10					15			

ttc	gac	aac	cca	aga	tgg	att	gga	cga	cac	agg	cat	atg	ttc	aat	ttc	96
Phe	Asp	Asn	Pro	Arg	Trp	Ile	Gly	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asn	Phe	
			20				25						30			

ctt	gat	gtc	aac	cac	aat	gga	aaa	atc	tct	ctt	gac	gag	atg	gtc	tac	144
Leu	Asp	Val	Asn	His	Asn	Gly	Lys	Ile	Ser	Leu	Asp	Glu	Met	Val	Tyr	
		35				40						45				

aag	gca	tct	gat	att	gtc	atc	aat	aac	ctt	gga	gca	aca	cct	gag	caa	192
Lys	Ala	Ser	Asp	Ile	Val	Ile	Asn	Asn	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	
	50					55					60					

gcc	aaa	cga	cac	aaa	gat	gct	gta	gaa	gcc	ttc	ttc	gga	gga	gct	gga	240
Ala	Lys	Arg	His	Lys	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	
65				70				75						80		

atg	aaa	tat	ggg	gtg	gaa	act	gat	tgg	cct	gca	tat	att	gaa	gga	tgg	288
Met	Lys	Tyr	Gly	Val	Glu	Thr	Asp	Trp	Pro	Ala	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	
				85				90						95		

aaa	aaa	ttg	gct	act	gat	gaa	ttg	gag	aaa	tac	gcc	aaa	aac	gaa	cca	336
Lys	Lys	Leu	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Glu	Lys	Tyr	Ala	Lys	Asn	Glu	Pro	
			100					105					110			

acg	ctc	atc	cgt	ata	tgg	ggg	gat	gct	ttg	ttt	gat	atc	gtt	gac	aaa	384
Thr	Leu	Ile	Arg	Ile	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Val	Asp	Lys	
			115				120					125				

gat	caa	aat	gga	gcc	att	aca	ctg	gat	gaa	tgg	aaa	gca	tac	acc	aaa	432
Asp	Gln	Asn	Gly	Ala	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Thr	Lys	
	130					135					140					

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca ttc aga 480  
 Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg  
 145 150 155 160

gtg tgc gat att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca 528  
 Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
 165 170 175

aga cga cat ata gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag 576  
 Arg Arg His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa 600  
 Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

<210> 16

<211> 199

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<400> 16

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp  
 1 5 10 15

Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Arg His Met Phe Asn Phe  
 20 25 30

Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr  
 35 40 45

Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln  
 50 55 60

Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
 65 70 75 80

Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
 85 90 95

Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
 100 105 110

Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys  
 115 120 125

Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
 130 135 140

Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg  
 145 150 155 160

Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
 165 170 175

Arg Arg His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
                   180                  185                  190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
                   195

<210> 17

<211> 597

<212> DNA

<213> *Clytia gregaria*

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 17

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc	48
Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe	
1                  5                  10                  15	

gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aaa ttt atg ttc aac ttt ttg	96
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu	
20                  25                  30	

gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gaa atc gtc tcc aaa	144
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys	
35                  40                  45	

gct tcg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc	192
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr	
50                  55                  60	

aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg	240
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met	
65                  70                  75                  80	

gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa	288
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys	
85                  90                  95	

gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct	336
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser	
100                  105                  110	

ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt gac aaa gac	384
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp	
115                  120                  125	

gga agt ggc tca atc agt ttg gac gaa tgg aag gct tat gga cga atc	432
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile	
130                  135                  140	



tct gga atc tgc tca tca gac gaa gac gcc gaa aag acc ttc aaa cat	480
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
tgc gat ttg gac aac agt ggc aaa ctt gat gtt gat gag atg acc aga	528
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	
caa cat ttg gga ttc tgg tac acc ttg gac ccc aac gct gat ggt ctt	576
Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu	
180 185 190	
tac ggc aat ttt gtt cct taa	597
Tyr Gly Asn Phe Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Clytia gregaria

&lt;400&gt; 18

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe	
1 5 10 15	
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu	
20 25 30	
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys	
35 40 45	
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr	
50 55 60	
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met	
65 70 75 80	
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys	
85 90 95	
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser	
100 105 110	
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp	
115 120 125	
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile	
130 135 140	
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	

Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 19

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 19

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc	48
Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe	
1 5 10 15	

gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aga ttt atg ttc aac ttt ttg	96
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Arg Phe Met Phe Asn Phe Leu	
20 25 30	

gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gaa atc gtc tcc aaa	144
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys	
35 40 45	

gct tcg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc	192
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr	
50 55 60	

aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg	240
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met	
65 70 75 80	

gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa	288
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys	
85 90 95	

gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct	336
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser	
100 105 110	

ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt gac aaa gac	384
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp	
115 120 125	

gga agt ggc tca atc agt ttg gac gaa tgg aag gct tat gga cga atc	432
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile	
130 135 140	

tct gga atc tgc tca tca gac gaa gac gcc gaa aag acc ttc aaa cat 480  
 Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His  
 145 150 155 160

tgc gat ttg gac aac agt ggc aaa ctt gat gtt gat gag atg acc aga 528  
 Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
 165 170 175

caa cat ttg gga ttc tgg tac acc ttg gac ccc aac gct gat ggt ctt 576  
 Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

tac ggc aat ttt gtt cct taa 597  
 Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 20

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<400> 20

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
 1 5 10 15

Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Arg Phe Met Phe Asn Phe Leu  
 20 25 30

Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys  
 35 40 45

Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
 50 55 60

Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
 65 70 75 80

Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
 85 90 95

Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
 100 105 110

Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp  
 115 120 125

Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
 130 135 140

Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His  
 145 150 155 160

Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
 165 170 175

Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 21

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 21

atg	gct	gac	act	gca	tca	aaa	tac	gcc	gtc	aaa	ctc	aga	ccc	aac	ttc	48
Met	Ala	Asp	Thr	Ala	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Arg	Pro	Asn	Phe	
1				5					10					15		

gac	aac	cca	aaa	tgg	gtc	aac	aga	cac	aaa	ttt	atg	ttc	aac	ttt	ttg	96
Asp	Asn	Pro	Lys	Trp	Val	Asn	Arg	His	Lys	Phe	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	
			20					25					30			

gac	att	aac	ggc	gac	gga	aaa	atc	act	ttg	gat	gaa	atc	gtc	tcc	aaa	144
Asp	Ile	Asn	Gly	Asp	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	
		35					40					45				

gct	tcg	gat	gac	att	tgc	gcc	aaa	ctt	gga	gca	aca	cca	gaa	cag	acc	192
Ala	Ser	Asp	Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	
		50				55					60					

aaa	cgt	cac	cag	gat	gct	gtc	gaa	gct	ttc	ttc	aaa	aag	att	ggt	atg	240
Lys	Arg	His	Gln	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Lys	Lys	Ile	Gly	Met	
65					70				75						80	

gat	tat	ggt	aaa	gaa	gtc	gaa	ttc	cca	gct	ttt	ggt	gat	gga	tgg	aaa	288
Asp	Tyr	Gly	Lys	Glu	Val	Glu	Phe	Pro	Ala	Phe	Val	Asp	Gly	Trp	Lys	
			85					90						95		

gaa	ctg	gcc	aat	tat	gac	ttg	aaa	ctt	tgg	tct	caa	aac	aag	aaa	tct	336
Glu	Leu	Ala	Asn	Tyr	Asp	Leu	Lys	Leu	Trp	Ser	Gln	Asn	Lys	Lys	Ser	
			100					105					110			

ttg	atc	cgc	gac	tgg	gga	gaa	gct	ggt	ttc	gac	att	ttt	gac	aaa	gac	384
Leu	Ile	Arg	Asp	Trp	Gly	Glu	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	
		115				120						125				

gga	agt	ggc	tca	atc	agt	ttg	gac	gaa	tgg	aag	gct	tat	gga	cga	atc	432
Gly	Ser	Gly	Ser	Ile	Ser	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Arg	Ile	
		130				135					140					

tct gga atc tgc tca tca gac gaa gac gcc gaa aag acc ttc aaa cat	480
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
tgc gat ttg gac aac agt ggc aaa ctt gat gtt gat gag atg acc aga	528
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	
cga cat ttg gga ttc tgg tac acc ttg gac ccc aac gct gat ggt ctt	576
Arg His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu	
180 185 190	
tac ggc aat ttt gtt cct taa	597
Tyr Gly Asn Phe Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la clytine

&lt;400&gt; 22

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe	
1 5 10 15	
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu	
20 25 30	
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys	
35 40 45	
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr	
50 55 60	
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met	
65 70 75 80	
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys	
85 90 95	
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser	
100 105 110	
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp	
115 120 125	
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile	
130 135 140	
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	



Arg His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 23

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (597)

<223>

<400> 23

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc 48  
 Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
 1 5 10 15

gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aaa ttt atg ttc aac ttt ttg 96  
 Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu  
 20 25 30

gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gaa atc gtc tcc aaa 144  
 Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys  
 35 40 45

gct tcg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc 192  
 Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
 50 55 60

aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg 240  
 Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
 65 70 75 80

gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa 288  
 Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
 85 90 95

gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct 336  
 Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
 100 105 110

ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt gac aaa gac 384  
 Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp  
 115 120 125

gga agt ggc tca atc agt ttg gac gaa tgg aag gct tat gga cga atc 432  
 Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
 130 135 140

tct gga atc tgc tca tca gac gaa gac gcc gaa aag acc ttc aaa cat	480
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
tgc gat ttg gac aac agt ggc aaa ctt gat gtt gat gag atg acc aga	528
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	
caa cat ata gga ttc tgg tac acc ttg gac ccc aac gct gat ggt ctt	576
Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu	
180 185 190	
tac ggc aat ttt gtt cct taa	597
Tyr Gly Asn Phe Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la clytine

&lt;400&gt; 24

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe	
1 5 10 15	
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu	
20 25 30	
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys	
35 40 45	
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr	
50 55 60	
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met	
65 70 75 80	
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys	
85 90 95	
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser	
100 105 110	
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp	
115 120 125	
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile	
130 135 140	
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	

Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 25

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 25

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc 48  
 Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
 1 5 10 15

gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aga ttt atg ttc aac ttt ttg 96  
 Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Arg Phe Met Phe Asn Phe Leu  
 20 25 30

gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gaa atc gtc tcc aaa 144  
 Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys  
 35 40 45

gct tcg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc 192  
 Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
 50 55 60

aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg 240  
 Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
 65 70 75 80

gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa 288  
 Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
 85 90 95

gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct 336  
 Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
 100 105 110

ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt gac aaa gac 384  
 Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp  
 115 120 125

gga agt ggc tca atc agt ttg gac gaa tgg aag gct tat gga cga atc 432  
 Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
 130 135 140

tct gga atc tgc tca tca gac gaa gac gcc gaa aag acc ttc aaa cat	480
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	

tgc gat ttg gac aac agt ggc aaa ctt gat gtt gat gag atg acc aga	528
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	

cga cat ttg gga ttc tgg tac acc ttg gac ccc aac gct gat ggt ctt	576
Arg His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu	
180 185 190	

tac ggc aat ttt gtt cct taa	597
Tyr Gly Asn Phe Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la clytine

&lt;400&gt; 26

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe
1 5 10 15

Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Arg Phe Met Phe Asn Phe Leu
20 25 30

Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys
35 40 45

Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr
50 55 60

Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met
65 70 75 80

Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys
85 90 95

Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser
100 105 110

Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp
115 120 125

Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile
130 135 140

Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His
145 150 155 160

Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg
165 170 175

Arg His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 27

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (597)

<223>

<400> 27

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc	48
Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe	
1 5 10 15	
gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aga ttt atg ttc aac ttt ttg	96
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Arg Phe Met Phe Asn Phe Leu	
20 25 30	
gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gaa atc gtc tcc aaa	144
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys	
35 40 45	
gct tgg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc	192
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr	
50 55 60	
aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg	240
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met	
65 70 75 80	
gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa	288
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys	
85 90 95	
gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct	336
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser	
100 105 110	
ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt gac aaa gac	384
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp	
115 120 125	
gga agt ggc tca atc agt ttg gac gaa tgg aag gct tat gga cga atc	432
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile	
130 135 140	



tct gga atc tgc tca tca gac gaa gac gcc gaa aag acc ttc aaa cat	480
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
tgc gat ttg gac aac agt ggc aaa ctt gat gtt gat gag atg acc aga	528
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	
caa cat ata gga ttc tgg tac acc ttg gac ccc aac gct gat ggt ctt	576
Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu	
180 185 190	
tac ggc aat ttt gtt cct taa	597
Tyr Gly Asn Phe Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la clytine

&lt;400&gt; 28

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe	
1 5 10 15	
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Arg Phe Met Phe Asn Phe Leu	
20 25 30	
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys	
35 40 45	
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr	
50 55 60	
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met	
65 70 75 80	
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys	
85 90 95	
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser	
100 105 110	
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp	
115 120 125	
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile	
130 135 140	
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	

Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 29

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 29

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc 48  
 Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
 1 5 10 15

gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aaa ttt atg ttc aac ttt ttg 96  
 Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu  
 20 25 30

gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gaa atc gtc tcc aaa 144  
 Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys  
 35 40 45

gct tcg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc 192  
 Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
 50 55 60

aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg 240  
 Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
 65 70 75 80

gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa 288  
 Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
 85 90 95

gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct 336  
 Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
 100 105 110

ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt gac aaa gac 384  
 Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp  
 115 120 125

gga agt ggc tca atc agt ttg gac gaa tgg aag gct tat gga cga atc 432  
 Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
 130 135 140

tct gga atc tgc tca tca gac gaa gac gcc gaa aag acc ttc aaa cat	480
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	

tgc gat ttg gac aac agt ggc aaa ctt gat gtt gat gag atg acc aga	528
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	

cga cat ata gga ttc tgg tac acc ttg gac ccc aac gct gat ggt ctt	576
Arg His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu	
180 185 190	

tac ggc aat ttt gtt cct taa	597
Tyr Gly Asn Phe Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la clytine

&lt;400&gt; 30

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe
1 5 10 15

Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu
20 25 30

Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys
35 40 45

Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr
50 55 60

Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met
65 70 75 80

Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys
85 90 95

Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser
100 105 110

Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp
115 120 125

Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile
130 135 140

Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His
145 150 155 160

Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg
165 170 175

Arg His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 31

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 31

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc	48
Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe	
1 5 10 15	

gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aga ttt atg ttc aac ttt ttg	96
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Arg Phe Met Phe Asn Phe Leu	
20 25 30	

gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gaa atc gtc tcc aaa	144
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys	
35 40 45	

gct tcg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc	192
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr	
50 55 60	

aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg	240
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met	
65 70 75 80	

gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa	288
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys	
85 90 95	

gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct	336
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser	
100 105 110	

ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt gac aaa gac	384
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp	
115 120 125	

gga agt ggc tca atc agt ttg gac gaa tgg aag gct tat gga cga atc	432
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile	
130 135 140	

tct gga atc tgc tca tca gac gaa gac gcc gaa aag acc ttc aaa cat	480
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
tgc gat ttg gac aac agt ggc aaa ctt gat gtt gat gag atg acc aga	528
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	
cga cat ata gga ttc tgg tac acc ttg gac ccc aac gct gat ggt ctt	576
Arg His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu	
180 185 190	
tac ggc aat ttt gtt cct taa	597
Tyr Gly Asn Phe Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 32

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la clytine

&lt;400&gt; 32

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe	
1 5 10 15	
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Arg Phe Met Phe Asn Phe Leu	
20 25 30	
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys	
35 40 45	
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr	
50 55 60	
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met	
65 70 75 80	
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys	
85 90 95	
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser	
100 105 110	
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp	
115 120 125	
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile	
130 135 140	
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	

Arg His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 33

<211> 597

<212> DNA

<213> Mitrocoma cellularia

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 33

atg tca atg ggc agc aga tac gca gtc aag ctt acg act gac ttt gat 48  
 Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

aat cca aaa tgg att gct cga cac aag cac atg ttc aac ttc ctt gac 96  
 Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

atc aat tca aat ggc caa atc aat ctg aat gaa atg gtc cat aag gct 144  
 Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

tca aac att atc tgc aag aag ctt gga gca aca gaa gaa caa acc aaa 192  
 Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

cgt cat caa aag tgt gtc gaa gac ttc ttt ggg gga gct ggt ttg gaa 240  
 Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

tat gac aaa gat acc aca tgg cct gag tac atc gaa gga tgg aag agg 288  
 Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

ttg gct aag act gaa ttg gaa agg cat tca aag aat caa gtc aca ttg 336  
 Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

atc cga tta tgg ggt gat gct ttg ttc gac atc att gac aaa gat aga 384  
 Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

aat gga tcg gtt tcg tta gac gaa tgg atc cag tac act cat tgt gct 432  
 Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140



```

ggc atc caa cag tca cgt ggg caa tgc gaa gct aca ttt gca cat tgc      480
Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys
145                      150                      155                      160

gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga caa      528
Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln
                      165                      170                      175

cat ttg gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac      576
His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr
                      180                      185                      190

ggt ggt gct gta cct tat taa      597
Gly Gly Ala Val Pro Tyr
                      195

```

&lt;210&gt; 34

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mitrocoma cellularia

&lt;400&gt; 34

```

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp
1                      5                      10                      15

Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp
                20                      25                      30

Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala
                35                      40                      45

Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys
50                      55                      60

Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu
65                      70                      75                      80

Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg
                      85                      90                      95

Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu
                100                      105                      110

Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg
                115                      120                      125

Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala
130                      135                      140

Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys
145                      150                      155                      160

Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln
                165                      170                      175

```

His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 35

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (597)

<223>

<400> 35

atg tca atg ggc agc aga tac gca gtc aag ctt acg act gac ttt gat 48  
 Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

aat cca aaa tgg att gct cga cac agg cac atg ttc aac ttc ctt gac 96  
 Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Arg His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

atc aat tca aat ggc caa atc aat ctg aat gaa atg gtc cat aag gct 144  
 Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

tca aac att atc tgc aag aag ctt gga gca aca gaa gaa caa acc aaa 192  
 Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

cgt cat caa aag tgt gtc gaa gac ttc ttt ggg gga gct ggt ttg gaa 240  
 Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

tat gac aaa gat acc aca tgg cct gag tac atc gaa gga tgg aag agg 288  
 Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

ttg gct aag act gaa ttg gaa agg cat tca aag aat caa gtc aca ttg 336  
 Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

atc cga tta tgg ggt gat gct ttg ttc gac atc att gac aaa gat aga 384  
 Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

aat gga tcg gtt tcg tta gac gaa tgg atc cag tac act cat tgt gct 432  
 Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140

36

ggc atc caa cag tca cgt ggg caa tgc gaa gct aca ttt gca cat tgc 480  
 Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys  
 145 150 155 160

gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga caa 528  
 Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln  
 165 170 175

cat ttg gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac 576  
 His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

ggt ggt gct gta cct tat taa 597  
 Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

&lt;400&gt; 36

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Arg His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140

Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys  
 145 150 155 160

Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln  
 165 170 175

His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 37

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (597)

<223>

<400> 37

atg tca atg ggc agc aga tac gca gtc aag ctt acg act gac ttt gat	48
Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp	
1 5 10 15	
aat cca aaa tgg att gct cga cac aag cac atg ttc aac ttc ctt gac	96
Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp	
20 25 30	
atc aat tca aat ggc caa atc aat ctg aat gaa atg gtc cat aag gct	144
Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala	
35 40 45	
tca aac att atc tgc aag aag ctt gga gca aca gaa gaa caa acc aaa	192
Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys	
50 55 60	
cgt cat caa aag tgt gtc gaa gac ttc ttt ggg gga gct ggt ttg gaa	240
Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu	
65 70 75 80	
tat gac aaa gat acc aca tgg cct gag tac atc gaa gga tgg aag agg	288
Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg	
85 90 95	
ttg gct aag act gaa ttg gaa agg cat tca aag aat caa gtc aca ttg	336
Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu	
100 105 110	
atc cga tta tgg ggt gat gct ttg ttc gac atc att gac aaa gat aga	384
Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg	
115 120 125	
aat gga tcg gtt tcg tta gac gaa tgg atc cag tac act cat tgt gct	432
Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala	
130 135 140	

ggc atc caa cag tca cgt ggg caa tgc gaa gct aca ttt gca cat tgc 480  
 Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys  
 145 150 155 160

gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga cga 528  
 Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg  
 165 170 175

cat ttg gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac 576  
 His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

ggt ggt gct gta cct tat taa 597  
 Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 38

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<400> 38

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140

Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys  
 145 150 155 160

Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg  
 165 170 175

His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 39

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 39

atg tca atg ggc agc aga tac gca gtc aag ctt acg act gac ttt gat 48  
 Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

aat cca aaa tgg att gct cga cac aag cac atg ttc aac ttc ctt gac 96  
 Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

atc aat tca aat ggc caa atc aat ctg aat gaa atg gtc cat aag gct 144  
 Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

tca aac att atc tgc aag aag ctt gga gca aca gaa gaa caa acc aaa 192  
 Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

cgt cat caa aag tgt gtc gaa gac ttc ttt ggg gga gct ggt ttg gaa 240  
 Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

tat gac aaa gat acc aca tgg cct gag tac atc gaa gga tgg aag agg 288  
 Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

ttg gct aag act gaa ttg gaa agg cat tca aag aat caa gtc aca ttg 336  
 Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

atc cga tta tgg ggt gat gct ttg ttc gac atc att gac aaa gat aga 384  
 Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

aat gga tcg gtt tcg tta gac gaa tgg atc cag tac act cat tgt gct 432  
 Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140



```

ggc atc caa cag tca cgt ggg caa tgc gaa gct aca ttt gca cat tgc      480
Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys
145      150      155      160

gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga caa      528
Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln
      165      170      175

cat ata gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac      576
His Ile Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr
      180      185      190

ggg ggt gct gta cct tat taa      597
Gly Gly Ala Val Pro Tyr
      195

```

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

&lt;400&gt; 40

```

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp
1      5      10      15

Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp
      20      25      30

Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala
      35      40      45

Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys
      50      55      60

Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu
      65      70      75      80

Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg
      85      90      95

Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu
      100      105      110

Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg
      115      120      125

Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala
      130      135      140

Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys
      145      150      155      160

Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln
      165      170      175

```

His Ile Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 41

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 41

atg tca atg ggc agc aga tac gca gtc aag ctt acg act gac ttt gat 48  
 Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

aat cca aaa tgg att gct cga cac agg cac atg ttc aac ttc ctt gac 96  
 Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Arg His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

atc aat tca aat ggc caa atc aat ctg aat gaa atg gtc cat aag gct 144  
 Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

tca aac att atc tgc aag aag ctt gga gca aca gaa gaa caa acc aaa 192  
 Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

cgt cat caa aag tgt gtc gaa gac ttc ttt ggg gga gct ggt ttg gaa 240  
 Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

tat gac aaa gat acc aca tgg cct gag tac atc gaa gga tgg aag agg 288  
 Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

ttg gct aag act gaa ttg gaa agg cat tca aag aat caa gtc aca ttg 336  
 Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

atc cga tta tgg ggt gat gct ttg ttc gac atc att gac aaa gat aga 384  
 Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

aat gga tcg gtt tcg tta gac gaa tgg atc cag tac act cat tgt gct 432  
 Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140

ggc atc caa cag tca cgt ggg caa tgc gaa gct aca ttt gca cat tgc	480
Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys	
145 150 155 160	
gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga cga	528
Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg	
165 170 175	
cat ttg gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac	576
His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr	
180 185 190	
ggt ggt gct gta cct tat taa	597
Gly Gly Ala Val Pro Tyr	
195	

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

&lt;400&gt; 42

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp	
1 5 10 15	
Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Arg His Met Phe Asn Phe Leu Asp	
20 25 30	
Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala	
35 40 45	
Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys	
50 55 60	
Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu	
65 70 75 80	
Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg	
85 90 95	
Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu	
100 105 110	
Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg	
115 120 125	
Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala	
130 135 140	
Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys	
145 150 155 160	
Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg	
165 170 175	

His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 43

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (597)

<223>

<400> 43

atg tca atg ggc agc aga tac gca gtc aag ctt acg act gac ttt gat 48  
 Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

aat cca aaa tgg att gct cga cac agg cac atg ttc aac ttc ctt gac 96  
 Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Arg His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

atc aat tca aat ggc caa atc aat ctg aat gaa atg gtc cat aag gct 144  
 Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

tca aac att atc tgc aag aag ctt gga gca aca gaa gaa caa acc aaa 192  
 Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

cgt cat caa aag tgt gtc gaa gac ttc ttt ggg gga gct ggt ttg gaa 240  
 Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

tat gac aaa gat acc aca tgg cct gag tac atc gaa gga tgg aag agg 288  
 Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

ttg gct aag act gaa ttg gaa agg cat tca aag aat caa gtc aca ttg 336  
 Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

atc cga tta tgg ggt gat gct ttg ttc gac atc att gac aaa gat aga 384  
 Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

aat gga tcg gtt tcg tta gac gaa tgg atc cag tac act cat tgt gct 432  
 Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140

ggc atc caa cag tca cgt ggg caa tgc gaa gct aca ttt gca cat tgc 480  
 Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys  
 145 150 155 160

gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga caa 528  
 Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln  
 165 170 175

cat ata gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac 576  
 His Ile Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

ggt ggt gct gta cct tat taa 597  
 Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 44

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<400> 44

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Arg His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140

Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys  
 145 150 155 160

Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln  
 165 170 175

His Ile Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 45

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (597)

<223>

<400> 45

atg tca atg ggc agc aga tac gca gtc aag ctt acg act gac ttt gat 48  
 Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

aat cca aaa tgg att gct cga cac aag cac atg ttc aac ttc ctt gac 96  
 Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

atc aat tca aat ggc caa atc aat ctg aat gaa atg gtc cat aag gct 144  
 Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

tca aac att atc tgc aag aag ctt gga gca aca gaa gaa caa acc aaa 192  
 Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

cgt cat caa aag tgt gtc gaa gac ttc ttt ggg gga gct ggt ttg gaa 240  
 Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

tat gac aaa gat acc aca tgg cct gag tac atc gaa gga tgg aag agg 288  
 Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

ttg gct aag act gaa ttg gaa agg cat tca aag aat caa gtc aca ttg 336  
 Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

atc cga tta tgg ggt gat gct ttg ttc gac atc att gac aaa gat aga 384  
 Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

aat gga tcg gtt tcg tta gac gaa tgg atc cag tac act cat tgt gct 432  
 Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140



46

ggc atc caa cag tca cgt ggg caa tgc gaa gct aca ttt gca cat tgc 480  
 Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys  
 145 150 155 160

gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga cga 528  
 Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg  
 165 170 175

cat ata gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac 576  
 His Ile Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

ggt ggt gct gta cct tat taa 597  
 Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

&lt;400&gt; 46

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140

Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys  
 145 150 155 160

Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg  
 165 170 175

His Ile Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 47

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (597)

<223>

<400> 47

atg tca atg ggc agc aga tac gca gtc aag ctt acg act gac ttt gat 48  
 Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

aat cca aaa tgg att gct cga cac agg cac atg ttc aac ttc ctt gac 96  
 Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Arg His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

atc aat tca aat ggc caa atc aat ctg aat gaa atg gtc cat aag gct 144  
 Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

tca aac att atc tgc aag aag ctt gga gca aca gaa gaa caa acc aaa 192  
 Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

cgt cat caa aag tgt gtc gaa gac ttc ttt ggg gga gct ggt ttg gaa 240  
 Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

tat gac aaa gat acc aca tgg cct gag tac atc gaa gga tgg aag agg 288  
 Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

ttg gct aag act gaa ttg gaa agg cat tca aag aat caa gtc aca ttg 336  
 Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

atc cga tta tgg ggt gat gct ttg ttc gac atc att gac aaa gat aga 384  
 Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

aat gga tcg gtt tcg tta gac gaa tgg atc cag tac act cat tgt gct 432  
 Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140

48

ggc atc caa cag tca cgt ggg caa tgc gaa gct aca ttt gca cat tgc	480
Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys	
145 150 155 160	
gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga cga	528
Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg	
165 170 175	
cat ata gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac	576
His Ile Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr	
180 185 190	
ggt ggt gct gta cct tat taa	597
Gly Gly Ala Val Pro Tyr	
195	

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

&lt;400&gt; 48

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp	
1 5 10 15	
Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Arg His Met Phe Asn Phe Leu Asp	
20 25 30	
Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala	
35 40 45	
Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys	
50 55 60	
Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu	
65 70 75 80	
Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg	
85 90 95	
Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu	
100 105 110	
Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg	
115 120 125	
Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala	
130 135 140	
Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys	
145 150 155 160	
Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg	
165 170 175	

His Ile Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 49

<211> 588

<212> DNA

<213> Obelia longissima

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(588)

<223>

<400> 49

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca 48  
 Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

cga tgg atc aaa aga cac aag cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat 96  
 Arg Trp Ile Lys Arg His Lys His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

gga aat gga aaa atc acc ctc gat gaa att gtg tcc aag gca tct gat 144  
 Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat 192  
 Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt 240  
 Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg 288  
 Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt 336  
 Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc gac aaa gat gga agt ggt 384  
 Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

aca atc act ttg gac gaa tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc 432  
 Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140

50

tct	cca	tca	caa	gaa	gat	tgt	gaa	gcg	aca	ttt	cga	cat	tgc	gat	ttg	480
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	
gac	aac	agt	ggc	gac	ctt	gat	gtt	gac	gag	atg	aca	aga	caa	cat	ctt	528
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu	
				165					170					175		
gga	ttc	tgg	tac	act	ttg	gac	cca	gaa	gct	gat	ggc	ctc	tat	ggc	aac	576
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	
			180					185					190			
gga	gtt	ccc	taa													588
Gly	Val	Pro														
		195														

&lt;210&gt; 50

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Obelia longissima

&lt;400&gt; 50

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro	
1				5					10					15		
Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn	
			20					25					30			
Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp	
		35					40					45				
Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His	
	50					55					60					
Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly	
65					70					75					80	
Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala	
				85					90					95		
Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg	
			100					105					110			
Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly	
		115					120					125				
Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile	
			130			135					140					
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu	
				165					170					175		

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

<210> 51

<211> 588

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(588)

<223>

<400> 51

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca 48  
 Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

cga tgg atc aaa aga cac agg cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat 96  
 Arg Trp Ile Lys Arg His Arg His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

gga aat gga aaa atc acc ctc gat gaa att gtg tcc aag gca tct gat 144  
 Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat 192  
 Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt 240  
 Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg 288  
 Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt 336  
 Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc gac aaa gat gga agt ggt 384  
 Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

aca atc act ttg gac gaa tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc 432  
 Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140



52

tct cca tca caa gaa gat tgt gaa gcg aca ttt cga cat tgc gat ttg 480  
 Ser Pro Ser Gln Glu Asp Cys Glu Ala Thr Phe Arg His Cys Asp Leu  
 145 150 155 160

gac aac agt ggt gac ctt gat gtt gac gag atg aca aga caa cat ctt 528  
 Asp Asn Ser Gly Asp Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln His Leu  
 165 170 175

gga ttc tgg tac act ttg gac cca gaa gct gat ggt ctc tat ggc aac 576  
 Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

gga gtt ccc taa 588  
 Gly Val Pro  
 195

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 52

Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

Arg Trp Ile Lys Arg His Arg His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140

Ser Pro Ser Gln Glu Asp Cys Glu Ala Thr Phe Arg His Cys Asp Leu  
 145 150 155 160

Asp Asn Ser Gly Asp Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln His Leu  
 165 170 175

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

&lt;210&gt; 53

&lt;211&gt; 588

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(588)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 53

atg	tct	tca	aaa	tac	gca	gtt	aaa	ctc	aag	act	gac	ttt	gat	aat	cca	48
Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro	
1				5				10						15		

cga	tgg	atc	aaa	aga	cac	aag	cac	atg	ttt	gat	ttc	ctc	gac	atc	aat	96
Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn	
			20					25					30			

gga	aat	gga	aaa	atc	acc	ctc	gat	gaa	att	gtg	tcc	aag	gca	tct	gat	144
Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp	
		35					40					45				

gac	ata	tgt	gcc	aag	ctc	gaa	gcc	aca	cca	gaa	caa	aca	aaa	cgc	cat	192
Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His	
	50					55					60					

caa	gtt	tgt	gtt	gaa	gct	ttc	ttt	aga	gga	tgt	gga	atg	gaa	tat	ggg	240
Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly	
65					70					75					80	

aaa	gaa	att	gcc	ttc	cca	caa	ttc	ctc	gat	gga	tgg	aaa	caa	ttg	gcg	288
Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala	
				85					90					95		

act	tca	gaa	ctc	aag	aaa	tgg	gca	aga	aac	gaa	cct	act	ctc	att	cgt	336
Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg	
			100					105						110		

gaa	tgg	gga	gat	gct	gtc	ttt	gat	att	ttc	gac	aaa	gat	gga	agt	ggg	384
Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly	
		115					120					125				

aca	atc	act	ttg	gac	gaa	tgg	aaa	gct	tat	gga	aaa	atc	tct	ggg	atc	432
Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile	
	130					135					140					

54

tct	cca	tca	caa	gaa	gat	tgt	gaa	gcg	aca	ttt	cga	cat	tgc	gat	ttg	480
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	

gac	aac	agt	ggt	gac	ctt	gat	gtt	gac	gag	atg	aca	aga	cga	cat	ctt	528
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg	His	Leu	
				165					170					175		

gga	ttc	tgg	tac	act	ttg	gac	cca	gaa	gct	gat	ggt	ctc	tat	ggc	aac	576
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	
			180					185					190			

gga	gtt	ccc	taa													588
Gly	Val	Pro														
		195														

&lt;210&gt; 54

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 54

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5				10						15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
			85						90					95	

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile
	130					135					140				

Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu
145					150					155					160

Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg	His	Leu
				165					170					175	

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

<210> 55

<211> 588

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(588)

<223>

<400> 55

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca 48  
 Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

cga tgg atc aaa aga cac aag cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat 96  
 Arg Trp Ile Lys Arg His Lys His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

gga aat gga aaa atc acc ctc gat gaa att gtg tcc aag gca tct gat 144  
 Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat 192  
 Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt 240  
 Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg 288  
 Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt 336  
 Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc gac aaa gat gga agt ggt 384  
 Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

aca atc act ttg gac gaa tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc 432  
 Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140

56

tct cca tca caa gaa gat tgt gaa gcg aca ttt cga cat tgc gat ttg	480
Ser Pro Ser Gln Glu Asp Cys Glu Ala Thr Phe Arg His Cys Asp Leu	
145 150 155 160	
gac aac agt ggt gac ctt gat gtt gac gag atg aca aga caa cat att	528
Asp Asn Ser Gly Asp Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln His Ile	
165 170 175	
gga ttc tgg tac act ttg gac cca gaa gct gat ggt ctc tat ggc aac	576
Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn	
180 185 190	
gga gtt ccc taa	588
Gly Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 56

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 56

Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro	
1 5 10 15	
Arg Trp Ile Lys Arg His Lys His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn	
20 25 30	
Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp	
35 40 45	
Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His	
50 55 60	
Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly	
65 70 75 80	
Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala	
85 90 95	
Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg	
100 105 110	
Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly	
115 120 125	
Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile	
130 135 140	
Ser Pro Ser Gln Glu Asp Cys Glu Ala Thr Phe Arg His Cys Asp Leu	
145 150 155 160	
Asp Asn Ser Gly Asp Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln His Ile	
165 170 175	

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

<210> 57

<211> 588

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (588)

<223>

<400> 57

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca 48  
 Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

cga tgg atc aaa aga cac agg cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat 96  
 Arg Trp Ile Lys Arg His Arg His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

gga aat gga aaa atc acc ctc gat gaa att gtg tcc aag gca tct gat 144  
 Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat 192  
 Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt 240  
 Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg 288  
 Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt 336  
 Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc gac aaa gat gga agt ggt 384  
 Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

aca atc act ttg gac gaa tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc 432  
 Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140



58

tct	cca	tca	caa	gaa	gat	tgt	gaa	gcg	aca	ttt	cga	cat	tgc	gat	ttg	480
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	

gac	aac	agt	ggt	gac	ctt	gat	gtt	gac	gag	atg	aca	aga	cga	cat	ctt	528
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg	His	Leu	
				165					170					175		

gga	ttc	tgg	tac	act	ttg	gac	cca	gaa	gct	gat	ggt	ctc	tat	ggc	aac	576
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	
			180					185					190			

gga	gtt	ccc	taa													588
Gly	Val	Pro														
		195														

&lt;210&gt; 58

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 58

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro	
1				5					10					15		
Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn	
			20					25					30			
Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp	
		35					40					45				
Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His	
	50					55					60					
Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly	
65					70					75					80	
Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala	
				85					90					95		
Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg	
			100					105					110			
Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly	
		115					120					125				
Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile	
	130					135					140					
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg	His	Leu	
				165					170					175		

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

<210> 59

<211> 588

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (588)

<223>

<400> 59

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca 48  
 Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

cga tgg atc aaa aga cac agg cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat 96  
 Arg Trp Ile Lys Arg His Arg His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

gga aat gga aaa atc acc ctc gat gaa att gtg tcc aag gca tct gat 144  
 Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat 192  
 Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt 240  
 Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg 288  
 Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt 336  
 Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc gac aaa gat gga agt ggt 384  
 Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

aca atc act ttg gac gaa tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc 432  
 Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140

60

tct	cca	tca	caa	gaa	gat	tgt	gaa	gcg	aca	ttt	cga	cat	tgc	gat	ttg	480
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	

gac	aac	agt	ggt	gac	ctt	gat	ggt	gac	gag	atg	aca	aga	caa	cat	att	528
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Ile	
				165					170					175		

gga	ttc	tgg	tac	act	ttg	gac	cca	gaa	gct	gat	ggt	ctc	tat	ggc	aac	576
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	
			180					185					190			

gga	ggt	ccc	taa													588
Gly	Val	Pro														
		195														

&lt;210&gt; 60

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 60

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro	
1				5				10						15		
Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn	
			20					25					30			
Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp	
		35					40					45				
Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His	
	50					55					60					
Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly	
65					70				75						80	
Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala	
				85					90					95		
Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg	
			100					105					110			
Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly	
		115					120					125				
Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile	
	130					135					140					
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Ile	
				165					170					175		

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

<210> 61

<211> 588

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(588)

<223>

<400> 61

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca 48  
 Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

cga tgg atc aaa aga cac aag cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat 96  
 Arg Trp Ile Lys Arg His Lys His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

gga aat gga aaa atc acc ctc gat gaa att gtg tcc aag gca tct gat 144  
 Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat 192  
 Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt 240  
 Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg 288  
 Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt 336  
 Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc gac aaa gat gga agt ggt 384  
 Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

aca atc act ttg gac gaa tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc 432  
 Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140

62

tct	cca	tca	caa	gaa	gat	tgt	gaa	gcg	aca	ttt	cga	cat	tgc	gat	ttg	480
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	

gac	aac	agt	ggg	gac	ctt	gat	gtt	gac	gag	atg	aca	aga	cga	cat	att	528
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg	His	Ile	
				165					170					175		

gga	ttc	tgg	tac	act	ttg	gac	cca	gaa	gct	gat	ggg	ctc	tat	ggc	aac	576
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	
			180					185					190			

gga	gtt	ccc	taa													588
Gly	Val	Pro														
		195														

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 62

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro	
1				5					10					15		

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn	
			20					25					30			

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp	
		35					40					45				

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His	
	50					55					60					

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly	
65					70					75					80	

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala	
			85						90					95		

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg	
			100					105					110			

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly	
		115					120					125				

Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile	
			130			135					140					

Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	

Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg	His	Ile	
				165					170					175		

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

<210> 63

<211> 588

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(588)

<223>

<400> 63

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca 48  
 Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

cga tgg atc aaa aga cac agg cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat 96  
 Arg Trp Ile Lys Arg His Arg His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

gga aat gga aaa atc acc ctc gat gaa att gtg tcc aag gca tct gat 144  
 Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat 192  
 Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt 240  
 Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg 288  
 Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt 336  
 Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc gac aaa gat gga agt ggt 384  
 Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

aca atc act ttg gac gaa tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc 432  
 Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140



tct	cca	tca	caa	gaa	gat	tgt	gaa	gcg	aca	ttt	cga	cat	tgc	gat	ttg	480
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	

gac	aac	agt	ggt	gac	ctt	gat	gtt	gac	gag	atg	aca	aga	cga	cat	att	528
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg	His	Ile	
			165						170					175		

gga	ttc	tgg	tac	act	ttg	gac	cca	gaa	gct	gat	ggt	ctc	tat	ggc	aac	576
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	
			180					185					190			

gga	gtt	ccc	taa													588
Gly	Val	Pro														
		195														

&lt;210&gt; 64

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 64

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1			5					10						15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
				85					90					95	

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile
	130					135					140				

Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu
145					150					155					160

Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg	His	Ile
				165					170					175	

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

<210> 65

<211> 600

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 65

atg ctt tat gat gtt cct gat tat gct agc ctc aaa ctt aca tca gac 48  
 Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp  
 1 5 10 15

ttc gac aac cca aga tgg att gga cga cac agg cat atg ttc aat ttc 96  
 Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Arg His Met Phe Asn Phe  
 20 25 30

ctt gat gtc aac cac aat gga aaa atc tct ctt gac ggg atg gtc tac 144  
 Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Gly Met Val Tyr  
 35 40 45

aag gca tct gat att gtc atc aat aac ctt gga gca aca cct gag caa 192  
 Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln  
 50 55 60

gcc aaa cga cac aaa gat gct gta gaa gcc ttc ttc gga gga gct gga 240  
 Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
 65 70 75 80

atg aaa tat ggt gtg gaa act gat tgg cct gca tat att gaa gga tgg 288  
 Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
 85 90 95

aaa aaa ttg gct act gat gaa ttg gag aaa tac gcc aaa aac gaa cca 336  
 Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
 100 105 110

acg ctc atc cgt ata tgg ggt gat gct ttg ttt gat atc gtt gac aaa 384  
 Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys  
 115 120 125

gat caa aat gga gcc att aca ctg gat gaa tgg aaa gca tac acc aaa 432  
 Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
 130 135 140

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca ttc aga 480  
 Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg  
 145 150 155 160

gtg tgc gat att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca 528  
 Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
 165 170 175

aga caa cat tta gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag 576  
 Arg Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa 600  
 Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

&lt;210&gt; 66

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;400&gt; 66

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp  
 1 5 10 15

Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Arg His Met Phe Asn Phe  
 20 25 30

Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Gly Met Val Tyr  
 35 40 45

Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln  
 50 55 60

Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
 65 70 75 80

Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
 85 90 95

Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
 100 105 110

Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys  
 115 120 125

Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
 130 135 140

Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg  
 145 150 155 160

Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
 165 170 175

Arg Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

<210> 67

<211> 600

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 67

atg ctt tat gat gtt cct gat tat gct agc ctc aaa ctt aca tca gac	48
Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
ttc gac aac cca aga tgg att gga cga cac aag cat atg ttc aat ttc	96
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
ctt gat gtc aac cac aat gga aaa atc tct ctt gac gag atg gtc tac	144
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
aag gca tct gat att gcc atc aat aac ctt gga gca aca cct gag caa	192
Lys Ala Ser Asp Ile Ala Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
gcc aaa cga cac aaa gat gct gta gaa gcc ttc ttc gga gga gct gga	240
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
atg aaa tat ggt gtg gaa act gat tgg cct gca tat att gaa gga tgg	288
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
aaa aaa ttg gct act gat gaa ttg gag aaa tac gcc aaa aac gaa cca	336
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	
acg ctc atc cgt ata tgg ggt gat gct ttg ttt gat atc gtt gac aaa	384
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys	
115 120 125	
gat caa aat gga gcc att aca ctg gat gaa tgg aaa gca tac acc aaa	432
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys	
130 135 140	

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca ttc aga	480
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
gtg tgc gat att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca	528
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	
aga cga cat tta gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag	576
Arg Arg His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys	
180 185 190	
ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa	600
Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 68

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;400&gt; 68

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
Lys Ala Ser Asp Ile Ala Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys	
115 120 125	
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys	
130 135 140	
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	

Arg Arg His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

<210> 69

<211> 600

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 69

atg	ctt	tat	gat	gtt	cct	gat	tat	gct	agc	ctc	aaa	ctt	aca	tca	gac	48
Met	Leu	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Ser	Asp	
1				5				10					15			

ttc	gac	aac	cca	aga	tgg	att	gga	cga	cac	aag	cat	atg	ttc	aat	ttc	96
Phe	Asp	Asn	Pro	Arg	Trp	Ile	Gly	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asn	Phe	
			20				25						30			

ctt	gat	gtc	aac	cac	aat	gga	aaa	atc	tct	ctt	gac	gag	atg	gtc	tac	144
Leu	Asp	Val	Asn	His	Asn	Gly	Lys	Ile	Ser	Leu	Asp	Glu	Met	Val	Tyr	
		35				40						45				

aag	gca	tct	gat	att	gtc	atc	aat	aac	ctt	gga	gca	aca	cct	gag	caa	192
Lys	Ala	Ser	Asp	Ile	Val	Ile	Asn	Asn	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	
	50					55					60					

gcc	aaa	cga	cac	aaa	gat	gct	gta	gaa	gcc	ttc	ttc	gga	gga	gct	gga	240
Ala	Lys	Arg	His	Lys	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	
65				70				75						80		

atg	aaa	tat	ggt	gtg	gaa	act	gat	tgg	cct	gca	tat	att	gaa	gga	tgg	288
Met	Lys	Tyr	Gly	Val	Glu	Thr	Asp	Trp	Pro	Ala	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	
			85					90					95			

aaa	aaa	ttg	gct	act	gat	gaa	ttg	gag	aaa	tac	gcc	aaa	aac	gaa	cca	336
Lys	Lys	Leu	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Glu	Lys	Tyr	Ala	Lys	Asn	Glu	Pro	
		100					105						110			

acg	ctc	atc	cgt	ata	tgg	ggt	gat	gct	ttg	ttt	gat	atc	gtt	ggc	aaa	384
Thr	Leu	Ile	Arg	Ile	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Val	Gly	Lys	
		115				120						125				

gat	caa	aat	gga	gcc	att	aca	ctg	gat	gaa	tgg	aaa	gca	tac	acc	aaa	432
Asp	Gln	Asn	Gly	Ala	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Thr	Lys	
	130					135					140					

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca ttc aga	480
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
gtg tgc gat att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca	528
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	
aga caa cat ata gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag	576
Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys	
180 185 190	
ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa	600
Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;400&gt; 70

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Gly Lys	
115 120 125	
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys	
130 135 140	
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	



Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

<210> 71

<211> 600

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 71

atg ctt tat gat gtt cct gat tat gct agc ctc aaa ctt aca tca gac 48  
 Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp  
 1 5 10 15

ttc gac aac cca aga tgg att gga cga cac aag cat atg ttc aat ttc 96  
 Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe  
 20 25 30

ctt gat gtc aac cac aat gga aaa atc tct ctt gac gag atg gtc tac 144  
 Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr  
 35 40 45

aag gca tct gat att gtc atc aat aac ctt gga gca aca cct gag caa 192  
 Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln  
 50 55 60

gcc aaa cga cac aaa gat gct gta gaa gcc ttc ttc gga gga gct gga 240  
 Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
 65 70 75 80

atg aaa tat ggt gtg gaa act gat tgg cct gca tat att gaa gga tgg 288  
 Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
 85 90 95

aaa aaa ttg gct act gat gaa ttg gag aaa tac gcc aaa aac gaa cca 336  
 Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
 100 105 110

acg ctc atc cgt ata tgg ggt gat gct ttg ttt gat atc gtt gac aaa 384  
 Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys  
 115 120 125

gat caa aat gga gcc att aca ctg gat gga tgg aaa gca tac acc aaa 432  
 Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Gly Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
 130 135 140

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca ttc aga	480
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
gtg tgc gat att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca	528
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	
aga caa cat ata gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag	576
Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys	
180 185 190	
ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa	600
Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 72

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;400&gt; 72

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys	
115 120 125	
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Gly Trp Lys Ala Tyr Thr Lys	
130 135 140	
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	

Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

<210> 73

<211> 600

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 73

atg ctt tat gat gtt cct gat tat gct agc ctc aaa ctt aca tca gac	48
Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
ttc gac aac cca aga tgg att gga cga cac aag cat atg ttc aat ttc	96
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
ctt gat gtc aac cac aat gga aaa atc tct ctt gac gag atg gtc tac	144
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
aag gca tct gat att gtc atc aat aac ctt gga gca aca cct gag caa	192
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
gcc aaa cga cac aaa gat gct gta gaa gcc ttc ttc gga gga gct gga	240
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
atg aaa tat ggt gtg gaa act gat tgg cct gca tat att gaa gga tgg	288
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
aaa aaa ttg gct act gat gaa ttg gag aaa tac gcc aaa aac gaa cca	336
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	
acg ctc atc cgt ata tgg ggt gat gct ttg ttt gat atc gtt gac aaa	384
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys	
115 120 125	
gat caa aat gga gcc att aca ctg gat gaa tgg aaa gca tac acc aaa	432
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys	
130 135 140	

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca tcc aga	480
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Ser Arg	
145 150 155 160	
gtg tgc gat att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca	528
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	
aga caa cat ata gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag	576
Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys	
180 185 190	
ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa	600
Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 74

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;400&gt; 74

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys	
115 120 125	
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys	
130 135 140	
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Ser Arg	
145 150 155 160	
Val Cys Asp Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	

Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

<210> 75

<211> 600

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(597)

<223>

<400> 75

atg ctt tat gat gtt cct gat tat gct agc ctc aaa ctt aca tca gac	48
Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
ttc gac aac cca aga tgg att gga cga cac aag cat atg ttc aat ttc	96
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
ctt gat gtc aac cac aat gga aaa atc tct ctt gac gag atg gtc tac	144
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
aag gca tct gat att gtc atc aat aac ctt gga gca aca cct gag caa	192
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
gcc aaa cga cac aaa gat gct gta gaa gcc ttc ttc gga gga gct gga	240
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
atg aaa tat ggt gtg gaa act gat tgg cct gca tat att gaa gga tgg	288
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
aaa aaa ttg gct act gat gaa ttg gag aaa tac gcc aaa aac gaa cca	336
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	
acg ctc atc cgt ata tgg ggt gat gct ttg ttt gat atc gtt gac aaa	384
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys	
115 120 125	
gat caa aat gga gcc att aca ctg gat gaa tgg aaa gca tac acc aaa	432
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys	
130 135 140	

gct gct ggt atc atc caa tca tca gaa gat tgc gag gaa aca ttc aga	480
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
gtg tgc ggt att gat gaa agt gga caa ctc gat gtt gat gag atg aca	528
Val Cys Gly Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	
aga caa cat ata gga ttt tgg tac acc atg gat cct gct tgc gaa aag	576
Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys	
180 185 190	
ctc tac ggt gga gct gtc ccc taa	600
Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 76

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;400&gt; 76

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp	
1 5 10 15	
Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe	
20 25 30	
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Glu Met Val Tyr	
35 40 45	
Lys Ala Ser Asp Ile Val Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln	
50 55 60	
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly	
65 70 75 80	
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp	
85 90 95	
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro	
100 105 110	
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Asp Lys	
115 120 125	
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Thr Lys	
130 135 140	
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Phe Arg	
145 150 155 160	
Val Cys Gly Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr	
165 170 175	

Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
 180 185 190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
 195

<210> 77

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (594)

<223>

<400> 77

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc	48
Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe	
1 5 10 15	

gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aaa ttt atg ttc aac ttt ttg	96
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu	
20 25 30	

gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gga atc gtc tcc aaa	144
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Gly Ile Val Ser Lys	
35 40 45	

gct tcg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc	192
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr	
50 55 60	

aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg	240
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met	
65 70 75 80	

gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa	288
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys	
85 90 95	

gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct	336
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser	
100 105 110	

ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt gac aaa gac	384
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp	
115 120 125	

gga agt ggc tca atc agt ttg gac gaa tgg aag gct tat gga cga atc	432
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile	
130 135 140	



528

576

597

<210> 78

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<400> 78

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
1 5 10 15

Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu  
20 25 30

Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Gly Ile Val Ser Lys  
35 40 45

Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
50 55 60

Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
65 70 75 80

Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
85 90 95

Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
100 105 110

Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp  
115 120 125

Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
130 135 140

Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His  
145 150 155 160

Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
165 170 175

Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 79

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(594)

<223>

<400> 79

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc 48  
 Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
 1 5 10 15

gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aaa ttt atg ttc aac ttt ttg 96  
 Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu  
 20 25 30

gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gaa atc gtc tcc aaa 144  
 Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys  
 35 40 45

gct tcg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc 192  
 Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
 50 55 60

aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg 240  
 Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
 65 70 75 80

gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa 288  
 Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
 85 90 95

gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct 336  
 Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
 100 105 110

ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt ggc aaa gac 384  
 Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Gly Lys Asp  
 115 120 125

gga agt ggc tca atc agt ttg gac gaa tgg aag gct tat gga cga atc 432  
 Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
 130 135 140

tct gga atc tgc tca tca gac gaa gac gcc gaa aag acc ttc aaa cat	480
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
tgc gat ttg gac aac agt ggc aaa ctt gat gtt gat gag atg acc aga	528
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	
caa cat ttg gga ttc tgg tac acc ttg gac ccc aac gct gat ggt ctt	576
Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu	
180 185 190	
tac ggc aat ttt gtt cct taa	597
Tyr Gly Asn Phe Val Pro	
195	

&lt;210&gt; 80

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la clytine

&lt;400&gt; 80

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe	
1 5 10 15	
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu	
20 25 30	
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys	
35 40 45	
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr	
50 55 60	
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met	
65 70 75 80	
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys	
85 90 95	
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser	
100 105 110	
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Gly Lys Asp	
115 120 125	
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile	
130 135 140	
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His	
145 150 155 160	
Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg	
165 170 175	

Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 81

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (594)

<223>

<400> 81

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc 48  
 Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
 1 5 10 15

gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aaa ttt atg ttc aac ttt ttg 96  
 Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu  
 20 25 30

gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gaa atc gtc tcc aaa 144  
 Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys  
 35 40 45

gct tcg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc 192  
 Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
 50 55 60

aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg 240  
 Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
 65 70 75 80

gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa 288  
 Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
 85 90 95

gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct 336  
 Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
 100 105 110

ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt gac aaa gac 384  
 Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp  
 115 120 125

gga agt ggc tca atc agt ttg gac gga tgg aag gct tat gga cga atc 432  
 Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Gly Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
 130 135 140

tct	gga	atc	tgc	tca	tca	gac	gaa	gac	gcc	gaa	aag	acc	ttc	aaa	cat	480
Ser	Gly	Ile	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Asp	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	His	
145					150				155						160	

tgc	gat	ttg	gac	aac	agt	ggc	aaa	ctt	gat	gtt	gat	gag	atg	acc	aga	528
Cys	Asp	Leu	Asp	Asn	Ser	Gly	Lys	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	
				165					170					175		

caa	cat	ttg	gga	ttc	tgg	tac	acc	ttg	gac	ccc	aac	gct	gat	ggc	ctt	576
Gln	His	Leu	Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Asp	Gly	Leu	
			180					185						190		

tac	ggc	aat	ttt	gtt	cct	taa										597
Tyr	Gly	Asn	Phe	Val	Pro											
			195													

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la clytine

&lt;400&gt; 82

Met	Ala	Asp	Thr	Ala	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Arg	Pro	Asn	Phe	
1				5					10					15		

Asp	Asn	Pro	Lys	Trp	Val	Asn	Arg	His	Lys	Phe	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	
		20					25						30			

Asp	Ile	Asn	Gly	Asp	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	
		35				40						45				

Ala	Ser	Asp	Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	
	50				55						60					

Lys	Arg	His	Gln	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Lys	Lys	Ile	Gly	Met	
65				70					75						80	

Asp	Tyr	Gly	Lys	Glu	Val	Glu	Phe	Pro	Ala	Phe	Val	Asp	Gly	Trp	Lys	
				85					90					95		

Glu	Leu	Ala	Asn	Tyr	Asp	Leu	Lys	Leu	Trp	Ser	Gln	Asn	Lys	Lys	Ser	
			100				105						110			

Leu	Ile	Arg	Asp	Trp	Gly	Glu	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	
		115				120						125				

Gly	Ser	Gly	Ser	Ile	Ser	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Arg	Ile	
	130					135					140					

Ser	Gly	Ile	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Asp	Ala	Glu	Lys	Thr	Phe	Lys	His	
145				150					155						160	

Cys	Asp	Leu	Asp	Asn	Ser	Gly	Lys	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	
				165				170						175		

Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 83

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(594)

<223>

<400> 83

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc 48  
 Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
 1 5 10 15

gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aaa ttt atg ttc aac ttt ttg 96  
 Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu  
 20 25 30

gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gaa atc gtc tcc aaa 144  
 Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys  
 35 40 45

gct tcg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc 192  
 Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
 50 55 60

aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg 240  
 Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
 65 70 75 80

gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa 288  
 Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
 85 90 95

gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct 336  
 Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
 100 105 110

ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt gac aaa gac 384  
 Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp  
 115 120 125

gga agt ggc tca atc agt ttg gac gaa tgg aag gct tat gga cga atc 432  
 Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
 130 135 140

tct gga atc tgc tca tca gac gaa gac gcc gaa aag acc tcc aaa cat 480  
 Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Ser Lys His  
 145 150 155 160

tgc gat ttg gac aac agt ggc aaa ctt gat gtt gat gag atg acc aga 528  
 Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
 165 170 175

caa cat ttg gga ttc tgg tac acc ttg gac ccc aac gct gat ggt ctt 576  
 Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

tac ggc aat ttt gtt cct taa 597  
 Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la clytine

&lt;400&gt; 84

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
 1 5 10 15

Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu  
 20 25 30

Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys  
 35 40 45

Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
 50 55 60

Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
 65 70 75 80

Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
 85 90 95

Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
 100 105 110

Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp  
 115 120 125

Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
 130 135 140

Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Ser Lys His  
 145 150 155 160

Cys Asp Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
 165 170 175



Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 85

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(594)

<223>

<400> 85

atg gct gac act gca tca aaa tac gcc gtc aaa ctc aga ccc aac ttc 48  
 Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
 1 5 10 15

gac aac cca aaa tgg gtc aac aga cac aaa ttt atg ttc aac ttt ttg 96  
 Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu  
 20 25 30

gac att aac ggc gac gga aaa atc act ttg gat gaa atc gtc tcc aaa 144  
 Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys  
 35 40 45

gct tcg gat gac att tgc gcc aaa ctt gga gca aca cca gaa cag acc 192  
 Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
 50 55 60

aaa cgt cac cag gat gct gtc gaa gct ttc ttc aaa aag att ggt atg 240  
 Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
 65 70 75 80

gat tat ggt aaa gaa gtc gaa ttc cca gct ttt gtt gat gga tgg aaa 288  
 Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
 85 90 95

gaa ctg gcc aat tat gac ttg aaa ctt tgg tct caa aac aag aaa tct 336  
 Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
 100 105 110

ttg atc cgc gac tgg gga gaa gct gtt ttc gac att ttt gac aaa gac 384  
 Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp  
 115 120 125

gga agt ggc tca atc agt ttg gac gaa tgg aag gct tat gga cga atc 432  
 Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
 130 135 140

tct gga atc tgc tca tca gac gaa gac gcc gaa aag acc ttc aaa cat 480  
 Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His  
 145 150 155 160

tgc ggt ttg gac aac agt ggc aaa ctt gat gtt gat gag atg acc aga 528  
 Cys Gly Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
 165 170 175

caa cat ttg gga ttc tgg tac acc ttg gac ccc aac gct gat ggt ctt 576  
 Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

tac ggc aat ttt gtt cct taa 597  
 Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 86

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<400> 86

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
 1 5 10 15

Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu  
 20 25 30

Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys  
 35 40 45

Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
 50 55 60

Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
 65 70 75 80

Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
 85 90 95

Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
 100 105 110

Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp  
 115 120 125

Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
 130 135 140

Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Phe Lys His  
 145 150 155 160

Cys Gly Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
 165 170 175

Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
 180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
 195

<210> 87

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (594)

<223>

<400> 87

atg tca atg ggc agc aga tac gca gtc aag ctt acg act gac ttt gat	48
Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp	
1 5 10 15	
aat cca aaa tgg att gct cga cac aag cac atg ttc aac ttc ctt gac	96
Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp	
20 25 30	
atc aat tca aat ggc caa atc aat ctg aat gga atg gtc cat aag gct	144
Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Gly Met Val His Lys Ala	
35 40 45	
tca aac att atc tgc aag aag ctt gga gca aca gaa gaa caa acc aaa	192
Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys	
50 55 60	
cgt cat caa aag tgt gtc gaa gac ttc ttt ggg gga gct ggt ttg gaa	240
Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu	
65 70 75 80	
tat gac aaa gat acc aca tgg cct gag tac atc gaa gga tgg aag agg	288
Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg	
85 90 95	
ttg gct aag act gaa ttg gaa agg cat tca aag aat caa gtc aca ttg	336
Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu	
100 105 110	
atc cga tta tgg ggt gat gct ttg ttc gac atc att gac aaa gat aga	384
Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg	
115 120 125	
aat gga tcg gtt tcg tta gac gaa tgg atc cag tac act cat tgt gct	432
Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala	
130 135 140	

ggc atc caa cag tca cgt ggg caa tgc gaa gct aca ttt gca cat tgc 480  
 Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys  
 145 150 155 160

gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga caa 528  
 Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln  
 165 170 175

cat ttg gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac 576  
 His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

ggg ggt gct gta cct tat taa 597  
 Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 88

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<400> 88

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Gly Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140

Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys  
 145 150 155 160

Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln  
 165 170 175

His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 89

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (594)

<223>

<400> 89

atg	tca	atg	ggc	agc	aga	tac	gca	gtc	aag	ctt	acg	act	gac	ttt	gat	48
Met	Ser	Met	Gly	Ser	Arg	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Thr	Thr	Asp	Phe	Asp	
1				5					10					15		

aat	cca	aaa	tgg	att	gct	cga	cac	aag	cac	atg	ttc	aac	ttc	ctt	gac	96
Asn	Pro	Lys	Trp	Ile	Ala	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	Asp	
			20					25					30			

atc	aat	tca	aat	ggc	caa	atc	aat	ctg	aat	gaa	atg	gtc	cat	aag	gct	144
Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gln	Ile	Asn	Leu	Asn	Glu	Met	Val	His	Lys	Ala	
			35				40					45				

tca	aac	att	atc	tgc	aag	aag	ctt	gga	gca	aca	gaa	gaa	caa	acc	aaa	192
Ser	Asn	Ile	Ile	Cys	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Glu	Glu	Gln	Thr	Lys	
	50					55					60					

cgt	cat	caa	aag	tgt	gtc	gaa	gac	ttc	ttt	ggg	gga	gct	ggt	ttg	gaa	240
Arg	His	Gln	Lys	Cys	Val	Glu	Asp	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	Leu	Glu	
65					70					75					80	

tat	gac	aaa	gat	acc	aca	tgg	cct	gag	tac	atc	gaa	gga	tgg	aag	agg	288
Tyr	Asp	Lys	Asp	Thr	Thr	Trp	Pro	Glu	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	Lys	Arg	
				85					90					95		

ttg	gct	aag	act	gaa	ttg	gaa	agg	cat	tca	aag	aat	caa	gtc	aca	ttg	336
Leu	Ala	Lys	Thr	Glu	Leu	Glu	Arg	His	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Thr	Leu	
			100					105					110			

atc	cga	tta	tgg	ggt	gat	gct	ttg	ttc	gac	atc	att	ggc	aaa	gat	aga	384
Ile	Arg	Leu	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Ile	Gly	Lys	Asp	Arg	
		115					120					125				

aat	gga	tcg	gtt	tcg	tta	gac	gaa	tgg	atc	cag	tac	act	cat	tgt	gct	432
Asn	Gly	Ser	Val	Ser	Leu	Asp	Glu	Trp	Ile	Gln	Tyr	Thr	His	Cys	Ala	
		130				135					140					

```

ggc atc caa cag tca cgt ggg caa tgc gaa gct aca ttt gca cat tgc      480
Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys
145                      150                      155                      160

gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga caa      528
Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln
                      165                      170                      175

cat ttg gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac      576
His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr
                      180                      185                      190

ggg ggt gct gta cct tat taa      597
Gly Gly Ala Val Pro Tyr
                      195

```

&lt;210&gt; 90

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

&lt;400&gt; 90

```

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp
1                      5                      10                      15

Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp
                20                      25                      30

Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala
                35                      40                      45

Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys
50                      55                      60

Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu
65                      70                      75                      80

Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg
                        85                      90                      95

Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu
                100                      105                      110

Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Gly Lys Asp Arg
                115                      120                      125

Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala
130                      135                      140

Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys
145                      150                      155                      160

Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln
                165                      170                      175

```

His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 91

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (594)

<223>

<400> 91

atg tca atg ggc agc aga tac gca gtc aag ctt acg act gac ttt gat	48
Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp	
1 5 10 15	
aat cca aaa tgg att gct cga cac aag cac atg ttc aac ttc ctt gac	96
Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp	
20 25 30	
atc aat tca aat ggc caa atc aat ctg aat gaa atg gtc cat aag gct	144
Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala	
35 40 45	
tca aac att atc tgc aag aag ctt gga gca aca gaa gaa caa acc aaa	192
Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys	
50 55 60	
cgt cat caa aag tgt gtc gaa gac ttc ttt ggg gga gct ggt ttg gaa	240
Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu	
65 70 75 80	
tat gac aaa gat acc aca tgg cct gag tac atc gaa gga tgg aag agg	288
Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg	
85 90 95	
ttg gct aag act gaa ttg gaa agg cat tca aag aat caa gtc aca ttg	336
Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu	
100 105 110	
atc cga tta tgg ggt gat gct ttg ttc gac atc att gac aaa gat aga	384
Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg	
115 120 125	
aat gga tcg gtt tcg tta gac gga tgg atc cag tac act cat tgt gct	432
Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Gly Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala	
130 135 140	



gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga caa 528  
Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln  
165 170 175

cat ttg gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac 576  
His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
180 185 190

ggt ggt gct gta cct tat taa 597  
Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
195

<210> 92

&lt;211&gt; 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<400> 92

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
1 5 10 15

Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
20 25 30

Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
35 40 45

Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
50 55 60

Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
65 70 75 80

Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
85 90 95

Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
100 105 110

Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
115 120 125

Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Gly Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
130 135 140

Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Phe Ala His Cys  
145                   150                   155                   160

Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln  
165 170 175

His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 93

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (594)

<223>

<400> 93

atg	tca	atg	ggc	agc	aga	tac	gca	gtc	aag	ctt	acg	act	gac	ttt	gat	48
Met	Ser	Met	Gly	Ser	Arg	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Thr	Thr	Asp	Phe	Asp	
1				5					10					15		

aat	cca	aaa	tgg	att	gct	cga	cac	aag	cac	atg	ttc	aac	ttc	ctt	gac	96
Asn	Pro	Lys	Trp	Ile	Ala	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	Asp	
			20					25					30			

atc	aat	tca	aat	ggc	caa	atc	aat	ctg	aat	gaa	atg	gtc	cat	aag	gct	144
Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gln	Ile	Asn	Leu	Asn	Glu	Met	Val	His	Lys	Ala	
			35				40					45				

tca	aac	att	atc	tgc	aag	aag	ctt	gga	gca	aca	gaa	gaa	caa	acc	aaa	192
Ser	Asn	Ile	Ile	Cys	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Glu	Glu	Gln	Thr	Lys	
	50					55					60					

cgt	cat	caa	aag	tgt	gtc	gaa	gac	ttc	ttt	ggg	gga	gct	ggt	ttg	gaa	240
Arg	His	Gln	Lys	Cys	Val	Glu	Asp	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	Leu	Glu	
65					70					75					80	

tat	gac	aaa	gat	acc	aca	tgg	cct	gag	tac	atc	gaa	gga	tgg	aag	agg	288
Tyr	Asp	Lys	Asp	Thr	Thr	Trp	Pro	Glu	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	Lys	Arg	
				85					90					95		

ttg	gct	aag	act	gaa	ttg	gaa	agg	cat	tca	aag	aat	caa	gtc	aca	ttg	336
Leu	Ala	Lys	Thr	Glu	Leu	Glu	Arg	His	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Thr	Leu	
			100					105					110			

atc	cga	tta	tgg	ggt	gat	gct	ttg	ttc	gac	atc	att	gac	aaa	gat	aga	384
Ile	Arg	Leu	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Ile	Asp	Lys	Asp	Arg	
		115					120					125				

aat	gga	tcg	gtt	tcg	tta	gac	gaa	tgg	atc	cag	tac	act	cat	tgt	gct	432
Asn	Gly	Ser	Val	Ser	Leu	Asp	Glu	Trp	Ile	Gln	Tyr	Thr	His	Cys	Ala	
		130				135					140					

ggc atc caa cag tca cgt ggg caa tgc gaa gct aca tcc gca cat tgc 480  
 Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Ser Ala His Cys  
 145 150 155 160

gat tta gat ggt gac ggt aaa ctt gat gtg gac gaa atg aca aga caa 528  
 Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln  
 165 170 175

cat ttg gga ttt tgg tat tcg gtc gac cca act tgt gaa gga ctc tac 576  
 His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

ggt ggt gct gta cct tat taa 597  
 Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 94

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<400> 94

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140

Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Ser Ala His Cys  
 145 150 155 160

Asp Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln  
 165 170 175

His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 95

<211> 597

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (594)

<223>

<400> 95

atg tca atg ggc agc aga tac gca gtc aag ctt acg act gac ttt gat 48  
 Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
 1 5 10 15

aat cca aaa tgg att gct cga cac aag cac atg ttc aac ttc ctt gac 96  
 Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Lys His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
 20 25 30

atc aat tca aat ggc caa atc aat ctg aat gaa atg gtc cat aag gct 144  
 Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Glu Met Val His Lys Ala  
 35 40 45

tca aac att atc tgc aag aag ctt gga gca aca gaa gaa caa acc aaa 192  
 Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60

cgt cat caa aag tgt gtc gaa gac ttc ttt ggg gga gct ggt ttg gaa 240  
 Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80

tat gac aaa gat acc aca tgg cct gag tac atc gaa gga tgg aag agg 288  
 Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95

ttg gct aag act gaa ttg gaa agg cat tca aag aat caa gtc aca ttg 336  
 Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110

atc cga tta tgg ggt gat gct ttg ttc gac atc att gac aaa gat aga 384  
 Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Asp Lys Asp Arg  
 115 120 125

aat gga tcg gtt tcg tta gac gaa tgg atc cag tac act cat tgt gct 432  
 Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Glu Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140

96

ggc	atc	caa	cag	tca	cgt	ggg	caa	tgc	gaa	gct	aca	ttt	gca	cat	tgc	480
Gly	Ile	Gln	Gln	Ser	Arg	Gly	Gln	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Ala	His	Cys	
145					150				155						160	

ggc	atc	caa	cag	tca	cgt	ggg	caa	tgc	gaa	gct	aca	ttt	gca	cat	tgc	480
Gly	Ile	Gln	Gln	Ser	Arg	Gly	Gln	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Ala	His	Cys	
145					150				155						160	

ggc	atc	caa	cag	tca	cgt	ggg	caa	tgc	gaa	gct	aca	ttt	gca	cat	tgc	480
Gly	Ile	Gln	Gln	Ser	Arg	Gly	Gln	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Ala	His	Cys	
145					150				155						160	

ggc	atc	caa	cag	tca	cgt	ggg	caa	tgc	gaa	gct	aca	ttt	gca	cat	tgc	480
Gly	Ile	Gln	Gln	Ser	Arg	Gly	Gln	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Ala	His	Cys	
145					150				155						160	

&lt;210&gt; 96

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

&lt;400&gt; 96

Met	Ser	Met	Gly	Ser	Arg	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Thr	Thr	Asp	Phe	Asp
1				5					10					15	

Asn	Pro	Lys	Trp	Ile	Ala	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	Asp
			20					25					30		

Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gln	Ile	Asn	Leu	Asn	Glu	Met	Val	His	Lys	Ala
		35					40					45			

Ser	Asn	Ile	Ile	Cys	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Glu	Glu	Gln	Thr	Lys
	50					55					60				

Arg	His	Gln	Lys	Cys	Val	Glu	Asp	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	Leu	Glu
65					70					75					80

Tyr	Asp	Lys	Asp	Thr	Thr	Trp	Pro	Glu	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	Lys	Arg
				85					90					95	

Leu	Ala	Lys	Thr	Glu	Leu	Glu	Arg	His	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Thr	Leu
			100					105					110		

Ile	Arg	Leu	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Ile	Asp	Lys	Asp	Arg
		115					120					125			

Asn	Gly	Ser	Val	Ser	Leu	Asp	Glu	Trp	Ile	Gln	Tyr	Thr	His	Cys	Ala
	130					135					140				

Gly	Ile	Gln	Gln	Ser	Arg	Gly	Gln	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Ala	His	Cys
145					150					155					160

Gly	Leu	Asp	Gly	Asp	Gly	Lys	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln
				165					170					175	

His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 97

<211> 588

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (585)

<223>

<400> 97

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca	48
Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro	
1 5 10 15	
cga tgg atc aaa aga cac aag cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat	96
Arg Trp Ile Lys Arg His Lys His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn	
20 25 30	
gga aat gga aaa atc acc ctc gat gga att gtg tcc aag gca tct gat	144
Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Gly Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp	
35 40 45	
gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat	192
Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His	
50 55 60	
caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt	240
Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly	
65 70 75 80	
aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg	288
Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala	
85 90 95	
act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt	336
Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg	
100 105 110	
gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc gac aaa gat gga agt ggt	384
Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly	
115 120 125	
aca atc act ttg gac gaa tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc	432
Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile	
130 135 140	

tct	cca	tca	caa	gaa	gat	tgt	gaa	gcg	aca	ttt	cga	cat	tgc	gat	ttg	480
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	

gac	aac	agt	ggt	gac	ctt	gat	gtt	gac	gag	atg	aca	aga	caa	cat	ctt	528
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu	
			165						170					175		

gga	ttc	tgg	tac	act	ttg	gac	cca	gaa	gct	gat	ggt	ctc	tat	ggc	aac	576
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	
			180					185					190			

gga	gtt	ccc	taa													588
Gly	Val	Pro														
		195														

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 98

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5					10					15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Gly	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
				85					90					95	

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile
	130					135					140				

Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu
145					150					155					160

Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu
				165					170					175	



Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

<210> 99

<211> 588

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (585)

<223>

<400> 99

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca 48  
 Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

cga tgg atc aaa aga cac aag cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat 96  
 Arg Trp Ile Lys Arg His Lys His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

gga aat gga aaa atc acc ctc gat gaa att gtg tcc aag gca tct gat 144  
 Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat 192  
 Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt 240  
 Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg 288  
 Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt 336  
 Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc ggc aaa gat gga agt ggt 384  
 Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Gly Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

aca atc act ttg gac gaa tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc 432  
 Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140

100

tct	cca	tca	caa	gaa	gat	tgt	gaa	gcg	aca	ttt	cga	cat	tgc	gat	ttg	480
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	

gac	aac	agt	ggg	gac	ctt	gat	gtt	gac	gag	atg	aca	aga	caa	cat	ctt	528
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu	
			165						170					175		

gga	ttc	tgg	tac	act	ttg	gac	cca	gaa	gct	gat	ggg	ctc	tat	ggc	aac	576
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	
			180					185					190			

gga	gtt	ccc	taa													588
Gly	Val	Pro														
		195														

&lt;210&gt; 100

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 100

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5					10					15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
			85						90					95	

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Gly	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile
	130					135					140				

Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu
145					150					155					160

Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu
				165					170					175	

101

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

&lt;210&gt; 101

&lt;211&gt; 588

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(585)

&lt;223&gt;

&lt;400&gt; 101

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca 48  
 Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

cga tgg atc aaa aga cac aag cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat 96  
 Arg Trp Ile Lys Arg His Lys His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

gga aat gga aaa atc acc ctc gat gaa att gtg tcc aag gca tct gat 144  
 Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat 192  
 Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt 240  
 Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg 288  
 Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt 336  
 Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc gac aaa gat gga agt ggt 384  
 Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

aca atc act ttg gac gga tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc 432  
 Thr Ile Thr Leu Asp Gly Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140

102

tct	cca	tca	caa	gaa	gat	tgt	gaa	gcg	aca	ttt	cga	cat	tgc	gat	ttg	480
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	

gac	aac	agt	ggg	gac	ctt	gat	gtt	gac	gag	atg	aca	aga	caa	cat	ctt	528
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu	
				165					170					175		

gga	ttc	tgg	tac	act	ttg	gac	cca	gaa	gct	gat	ggg	ctc	tat	ggc	aac	576
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	
			180					185					190			

gga	gtt	ccc	taa													588
Gly	Val	Pro														
		195														

&lt;210&gt; 102

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 102

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5					10					15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
				85					90					95	

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile
	130					135					140				

Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Asp	Leu
145					150					155					160

Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu
				165					170					175	

103

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

<210> 103

<211> 588

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(585)

<223>

<400> 103

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca 48  
 Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

cga tgg atc aaa aga cac aag cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat 96  
 Arg Trp Ile Lys Arg His Lys His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

gga aat gga aaa atc acc ctc gat gaa att gtg tcc aag gca tct gat 144  
 Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat 192  
 Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt 240  
 Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg 288  
 Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt 336  
 Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc gac aaa gat gga agt ggt 384  
 Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

aca atc act ttg gac gaa tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc 432  
 Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140

104

tct	cca	tca	caa	gaa	gat	tgt	gaa	gcg	aca	tcc	cga	cat	tgc	gat	ttg	480
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Ser	Arg	His	Cys	Asp	Leu	
145					150					155					160	

gac	aac	agt	ggt	gac	ctt	gat	gtt	gac	gag	atg	aca	aga	caa	cat	ctt	528
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu	
			165						170					175		

gga	ttc	tgg	tac	act	ttg	gac	cca	gaa	gct	gat	ggt	ctc	tat	ggc	aac	576
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	
			180					185					190			

gga	gtt	ccc	taa													588
Gly	Val	Pro														
		195														

&lt;210&gt; 104

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 104

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5					10					15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
				85					90					95	

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile
	130					135					140				

Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Ser	Arg	His	Cys	Asp	Leu
145					150					155					160

Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu
				165					170					175	

105

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
 180 185 190

Gly Val Pro  
 195

<210> 105

<211> 588

<212> DNA

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> CDS

<222> (1) .. (585)

<223>

<400> 105

atg tct tca aaa tac gca gtt aaa ctc aag act gac ttt gat aat cca 48  
 Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
 1 5 10 15

cga tgg atc aaa aga cac aag cac atg ttt gat ttc ctc gac atc aat 96  
 Arg Trp Ile Lys Arg His Lys His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
 20 25 30

gga aat gga aaa atc acc ctc gat gaa att gtg tcc aag gca tct gat 144  
 Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Glu Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
 35 40 45

gac ata tgt gcc aag ctc gaa gcc aca cca gaa caa aca aaa cgc cat 192  
 Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
 50 55 60

caa gtt tgt gtt gaa gct ttc ttt aga gga tgt gga atg gaa tat ggt 240  
 Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
 65 70 75 80

aaa gaa att gcc ttc cca caa ttc ctc gat gga tgg aaa caa ttg gcg 288  
 Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
 85 90 95

act tca gaa ctc aag aaa tgg gca aga aac gaa cct act ctc att cgt 336  
 Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
 100 105 110

gaa tgg gga gat gct gtc ttt gat att ttc gac aaa gat gga agt ggt 384  
 Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Asp Lys Asp Gly Ser Gly  
 115 120 125

aca atc act ttg gac gaa tgg aaa gct tat gga aaa atc tct ggt atc 432  
 Thr Ile Thr Leu Asp Glu Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
 130 135 140



106

tct	cca	tca	caa	gaa	gat	tgt	gaa	gcg	aca	ttt	cga	cat	tgc	ggg	ttg	480
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Gly	Leu	
145					150					155					160	

gac	aac	agt	ggg	gac	ctt	gat	gtt	gac	gag	atg	aca	aga	caa	cat	ctt	528
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu	
				165					170					175		

gga	ttc	tgg	tac	act	ttg	gac	cca	gaa	gct	gat	ggg	ctc	tat	ggc	aac	576
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn	
			180					185					190			

gga	gtt	ccc	taa													588
Gly	Val	Pro														
		195														

&lt;210&gt; 106

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;400&gt; 106

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5					10					15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
				85					90					95	

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Asp	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Glu	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile
	130					135					140				

Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Phe	Arg	His	Cys	Gly	Leu
145					150					155					160

Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu
				165					170					175	

107

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
180 185 190

Gly Val Pro  
195

&lt;210&gt; 107

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (45)..(45)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (54)..(54)

&lt;223&gt; X représente V ou A

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (127)..(127)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (138)..(138)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (159)..(159)

&lt;223&gt; X représente F ou S

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (163)..(163)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;400&gt; 107

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp  
1 5 10 15

108

Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Arg His Met Phe Asn Phe  
20 25 30  
Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Xaa Met Val Tyr  
35 40 45  
Lys Ala Ser Asp Ile Xaa Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln  
50 55 60  
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
65 70 75 80  
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
85 90 95  
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
100 105 110  
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Xaa Lys  
115 120 125  
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Xaa Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
130 135 140  
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Xaa Arg  
145 150 155 160  
Val Cys Xaa Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
165 170 175  
Arg Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
180 185 190  
Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
195

&lt;210&gt; 108

&lt;211&gt; 199

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'aequorine

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (45)..(45)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (54)..(54)

&lt;223&gt; X représente V ou A

<221> MISC\_FEATURE

<222> (127)..(127)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (138)..(138)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (163)..(163)

<223> X représente D ou G

<400> 108

Met	Leu	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Ser	Asp
1				5					10					15	

Phe	Asp	Asn	Pro	Arg	Trp	Ile	Gly	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asn	Phe
			20					25					30		

Leu	Asp	Val	Asn	His	Asn	Gly	Lys	Ile	Ser	Leu	Asp	Xaa	Met	Val	Tyr
		35					40					45			

Lys	Ala	Ser	Asp	Ile	Xaa	Ile	Asn	Asn	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln
	50					55					60				

Ala	Lys	Arg	His	Lys	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly
65					70					75					80

Met	Lys	Tyr	Gly	Val	Glu	Thr	Asp	Trp	Pro	Ala	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp
				85					90					95	

Lys	Lys	Leu	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Glu	Lys	Tyr	Ala	Lys	Asn	Glu	Pro
			100					105					110		

Thr	Leu	Ile	Arg	Ile	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Val	Xaa	Lys
		115					120					125			

Asp	Gln	Asn	Gly	Ala	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Trp	Lys	Ala	Tyr	Thr	Lys
	130					135					140				

Ala	Ala	Gly	Ile	Ile	Gln	Ser	Ser	Glu	Asp	Cys	Glu	Glu	Thr	Xaa	Arg
145					150					155					160

Val	Cys	Xaa	Ile	Asp	Glu	Ser	Gly	Gln	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr
			165						170					175	

Arg	Arg	His	Leu	Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Met	Asp	Pro	Ala	Cys	Glu	Lys
			180					185					190		

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
195

<210> 109

<211> 199

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (54)..(54)

<223> X représente V ou A

<221> MISC\_FEATURE

<222> (127)..(127)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (138)..(138)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (163)..(163)

<223> X représente D ou G

<400> 109

Met Leu Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser Leu Lys Leu Thr Ser Asp  
1 5 10 15

Phe Asp Asn Pro Arg Trp Ile Gly Arg His Lys His Met Phe Asn Phe  
20 25 30

Leu Asp Val Asn His Asn Gly Lys Ile Ser Leu Asp Xaa Met Val Tyr  
35 40 45  
Lys Ala Ser Asp Ile Xaa Ile Asn Asn Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln  
50 55 60  
Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
65 70 75 80  
Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
85 90 95  
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
100 105 110  
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Xaa Lys  
115 120 125  
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Xaa Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
130 135 140  
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Xaa Arg  
145 150 155 160  
Val Cys Xaa Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
165 170 175  
Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
180 185 190  
Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
195

<210> 110

<211> 199

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (54)..(54)

<223> X représente V ou A

<221> MISC\_FEATURE

<222> (127)..(127)

<222> (138) .. (138)

<221> MISC FEATURE

<223> X représente F ou S

<222> (163) .. (163)

<400> 110

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
195



<210> 111

<211> 199

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (54)..(54)

<223> X représente V ou A

<221> MISC\_FEATURE

<222> (127)..(127)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (138)..(138)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (163)..(163)

<223> X représente D ou G

<400> 111

Met	Leu	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Ser	Asp
1				5					10					15	
Phe	Asp	Asn	Pro	Arg	Trp	Ile	Gly	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asn	Phe
			20					25					30		
Leu	Asp	Val	Asn	His	Asn	Gly	Lys	Ile	Ser	Leu	Asp	Xaa	Met	Val	Tyr
		35					40					45			
Lys	Ala	Ser	Asp	Ile	Xaa	Ile	Asn	Asn	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln
	50					55					60				

Ala Lys Arg His Lys Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Gly Gly Ala Gly  
65 70 75 80

Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
85 90 95

Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
100 105 110

Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Xaa Lys  
115 120 125

Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Xaa Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
130 135 140

Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Xaa Arg  
145 150 155 160

Val Cys Xaa Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
165 170 175

Arg Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
180 185 190

Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
195

<210> 112

<211> 199

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (54)..(54)

<223> X représente V ou A

<221> MISC\_FEATURE

<222> (127)..(127)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (138)..(138)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (163)..(163)

<223> X représente D ou G

<400> 112

Met	Leu	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Ser	Asp
1				5					10					15	

Phe	Asp	Asn	Pro	Arg	Trp	Ile	Gly	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asn	Phe
			20					25					30		

Leu	Asp	Val	Asn	His	Asn	Gly	Lys	Ile	Ser	Leu	Asp	Xaa	Met	Val	Tyr
		35					40					45			

Lys	Ala	Ser	Asp	Ile	Xaa	Ile	Asn	Asn	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln
	50					55					60				

Ala	Lys	Arg	His	Lys	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly
65					70					75					80

Met	Lys	Tyr	Gly	Val	Glu	Thr	Asp	Trp	Pro	Ala	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp
				85					90					95	

Lys	Lys	Leu	Ala	Thr	Asp	Glu	Leu	Glu	Lys	Tyr	Ala	Lys	Asn	Glu	Pro
			100					105					110		

Thr	Leu	Ile	Arg	Ile	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Val	Xaa	Lys
		115					120					125			

Asp	Gln	Asn	Gly	Ala	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Trp	Lys	Ala	Tyr	Thr	Lys
	130					135					140				

Ala	Ala	Gly	Ile	Ile	Gln	Ser	Ser	Glu	Asp	Cys	Glu	Glu	Thr	Xaa	Arg
145					150					155					160

Val	Cys	Xaa	Ile	Asp	Glu	Ser	Gly	Gln	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr
				165					170					175	

Arg	Arg	His	Ile	Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Met	Asp	Pro	Ala	Cys	Glu	Lys
			180					185					190		

Leu	Tyr	Gly	Gly	Ala	Val	Pro
						195

<210> 113

<211> 199

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de l'aequorine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (45)..(45)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (54)..(54)

<223> X représente V ou A

<221> MISC\_FEATURE

<222> (127)..(127)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (138)..(138)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (163)..(163)

<223> X représente D ou G

<400> 113

Met	Leu	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Ser	Leu	Lys	Leu	Thr	Ser	Asp
1				5					10					15	

Phe	Asp	Asn	Pro	Arg	Trp	Ile	Gly	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asn	Phe
			20					25					30		

Leu	Asp	Val	Asn	His	Asn	Gly	Lys	Ile	Ser	Leu	Asp	Xaa	Met	Val	Tyr
		35					40					45			

Lys	Ala	Ser	Asp	Ile	Xaa	Ile	Asn	Asn	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln
	50					55					60				

Ala	Lys	Arg	His	Lys	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly
65					70					75					80

Met Lys Tyr Gly Val Glu Thr Asp Trp Pro Ala Tyr Ile Glu Gly Trp  
85 90 95  
Lys Lys Leu Ala Thr Asp Glu Leu Glu Lys Tyr Ala Lys Asn Glu Pro  
100 105 110  
Thr Leu Ile Arg Ile Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Val Xaa Lys  
115 120 125  
Asp Gln Asn Gly Ala Ile Thr Leu Asp Xaa Trp Lys Ala Tyr Thr Lys  
130 135 140  
Ala Ala Gly Ile Ile Gln Ser Ser Glu Asp Cys Glu Glu Thr Xaa Arg  
145 150 155 160  
Val Cys Xaa Ile Asp Glu Ser Gly Gln Leu Asp Val Asp Glu Met Thr  
165 170 175  
Arg Arg His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Met Asp Pro Ala Cys Glu Lys  
180 185 190  
Leu Tyr Gly Gly Ala Val Pro  
195

<210> 114

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (44)..(44)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (126)..(126)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (137)..(137)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (158)..(158)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (162)..(162)

<223> X représente D ou G

<400> 114

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
1 5 10 15

Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Arg Phe Met Phe Asn Phe Leu  
20 25 30

Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Xaa Ile Val Ser Lys  
35 40 45

Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
50 55 60

Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
65 70 75 80

Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
85 90 95

Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
100 105 110

Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Xaa Lys Asp  
115 120 125

Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Xaa Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
130 135 140

Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Xaa Lys His  
145 150 155 160

Cys Xaa Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
165 170 175

Gln His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
195

<210> 115

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (44)..(44)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (126)..(126)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (137)..(137)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (158)..(158)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (162)..(162)

<223> X représente D ou G

<400> 115

Met	Ala	Asp	Thr	Ala	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Arg	Pro	Asn	Phe
1				5					10					15	

Asp	Asn	Pro	Lys	Trp	Val	Asn	Arg	His	Lys	Phe	Met	Phe	Asn	Phe	Leu
			20					25					30		

Asp	Ile	Asn	Gly	Asp	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Ile	Val	Ser	Lys
		35					40					45			

Ala	Ser	Asp	Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr
	50					55					60				

Lys	Arg	His	Gln	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Lys	Lys	Ile	Gly	Met
65					70					75					80

Asp	Tyr	Gly	Lys	Glu	Val	Glu	Phe	Pro	Ala	Phe	Val	Asp	Gly	Trp	Lys
				85					90					95	

Glu	Leu	Ala	Asn	Tyr	Asp	Leu	Lys	Leu	Trp	Ser	Gln	Asn	Lys	Lys	Ser
			100					105					110		

Leu	Ile	Arg	Asp	Trp	Gly	Glu	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Xaa	Lys	Asp
		115					120					125			

Gly	Ser	Gly	Ser	Ile	Ser	Leu	Asp	Xaa	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Arg	Ile
		130				135					140				

Ser	Gly	Ile	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Asp	Ala	Glu	Lys	Thr	Xaa	Lys	His
145					150					155					160



Cys Xaa Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
165 170 175

Arg His Leu Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
180 185 190

Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
195

<210> 116

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (44)..(44)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (126)..(126)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (137)..(137)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (158)..(158)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (162)..(162)

<223> X représente D ou G

<400> 116

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
1 5 10 15

Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu  
20 25 30

Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Xaa Ile Val Ser Lys  
35 40 45

Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
50 55 60  
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
65 70 75 80  
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
85 90 95  
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
100 105 110  
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Xaa Lys Asp  
115 120 125  
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Xaa Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
130 135 140  
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Xaa Lys His  
145 150 155 160  
Cys Xaa Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
165 170 175  
Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
180 185 190  
Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
195

<210> 117

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (44)..(44)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (126)..(126)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (137)..(137)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (158)..(158)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (162)..(162)

<223> X représente D ou G

<400> 117

Met	Ala	Asp	Thr	Ala	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Arg	Pro	Asn	Phe	
1				5					10					15		
Asp	Asn	Pro	Lys	Trp	Val	Asn	Arg	His	Arg	Phe	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	
			20					25					30			
Asp	Ile	Asn	Gly	Asp	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Ile	Val	Ser	Lys	
		35					40					45				
Ala	Ser	Asp	Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	
	50					55					60					
Lys	Arg	His	Gln	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Lys	Lys	Ile	Gly	Met	
65					70				75						80	
Asp	Tyr	Gly	Lys	Glu	Val	Glu	Phe	Pro	Ala	Phe	Val	Asp	Gly	Trp	Lys	
				85					90					95		
Glu	Leu	Ala	Asn	Tyr	Asp	Leu	Lys	Leu	Trp	Ser	Gln	Asn	Lys	Lys	Ser	
			100					105					110			
Leu	Ile	Arg	Asp	Trp	Gly	Glu	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Xaa	Lys	Asp	
		115					120					125				
Gly	Ser	Gly	Ser	Ile	Ser	Leu	Asp	Xaa	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Arg	Ile	
	130					135					140					
Ser	Gly	Ile	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Asp	Ala	Glu	Lys	Thr	Xaa	Lys	His	
145					150					155					160	
Cys	Xaa	Leu	Asp	Asn	Ser	Gly	Lys	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	
				165					170					175		
Arg	His	Leu	Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Asp	Gly	Leu	
		180						185					190			
Tyr	Gly	Asn	Phe	Val	Pro											
		195														

<210> 118

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (44)..(44)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (126)..(126)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (137)..(137)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (158)..(158)

&lt;223&gt; X représente F ou S

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (162)..(162)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;400&gt; 118

Met	Ala	Asp	Thr	Ala	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Arg	Pro	Asn	Phe
1				5					10					15	

Asp	Asn	Pro	Lys	Trp	Val	Asn	Arg	His	Arg	Phe	Met	Phe	Asn	Phe	Leu
			20					25					30		

Asp	Ile	Asn	Gly	Asp	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Ile	Val	Ser	Lys
		35					40					45			

Ala	Ser	Asp	Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr
	50					55					60				

Lys	Arg	His	Gln	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Lys	Lys	Ile	Gly	Met
65					70					75					80

Asp	Tyr	Gly	Lys	Glu	Val	Glu	Phe	Pro	Ala	Phe	Val	Asp	Gly	Trp	Lys
				85					90					95	

Glu	Leu	Ala	Asn	Tyr	Asp	Leu	Lys	Leu	Trp	Ser	Gln	Asn	Lys	Lys	Ser
			100					105					110		

Leu	Ile	Arg	Asp	Trp	Gly	Glu	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Xaa	Lys	Asp
							120						125		

Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Xaa Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
130 135 140  
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Xaa Lys His  
145 150 155 160  
Cys Xaa Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
165 170 175  
Gln His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
180 185 190  
Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
195

<210> 119

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la clytine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (44)..(44)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (126)..(126)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (137)..(137)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (158)..(158)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (162)..(162)

<223> X représente D ou G

<400> 119

125

Met Ala Asp Thr Ala Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Arg Pro Asn Phe  
1 5 10 15  
Asp Asn Pro Lys Trp Val Asn Arg His Lys Phe Met Phe Asn Phe Leu  
20 25 30  
Asp Ile Asn Gly Asp Gly Lys Ile Thr Leu Asp Xaa Ile Val Ser Lys  
35 40 45  
Ala Ser Asp Asp Ile Cys Ala Lys Leu Gly Ala Thr Pro Glu Gln Thr  
50 55 60  
Lys Arg His Gln Asp Ala Val Glu Ala Phe Phe Lys Lys Ile Gly Met  
65 70 75 80  
Asp Tyr Gly Lys Glu Val Glu Phe Pro Ala Phe Val Asp Gly Trp Lys  
85 90 95  
Glu Leu Ala Asn Tyr Asp Leu Lys Leu Trp Ser Gln Asn Lys Lys Ser  
100 105 110  
Leu Ile Arg Asp Trp Gly Glu Ala Val Phe Asp Ile Phe Xaa Lys Asp  
115 120 125  
Gly Ser Gly Ser Ile Ser Leu Asp Xaa Trp Lys Ala Tyr Gly Arg Ile  
130 135 140  
Ser Gly Ile Cys Ser Ser Asp Glu Asp Ala Glu Lys Thr Xaa Lys His  
145 150 155 160  
Cys Xaa Leu Asp Asn Ser Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg  
165 170 175  
Arg His Ile Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Asn Ala Asp Gly Leu  
180 185 190  
Tyr Gly Asn Phe Val Pro  
195

&lt;210&gt; 120

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la clytine

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (44)..(44)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (126)..(126)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (137)..(137)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (158)..(158)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (162)..(162)

<223> X représente D ou G

<400> 120

Met	Ala	Asp	Thr	Ala	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Arg	Pro	Asn	Phe
1				5					10					15	

Asp	Asn	Pro	Lys	Trp	Val	Asn	Arg	His	Arg	Phe	Met	Phe	Asn	Phe	Leu
			20					25					30		

Asp	Ile	Asn	Gly	Asp	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Ile	Val	Ser	Lys
		35					40					45			

Ala	Ser	Asp	Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr
	50					55					60				

Lys	Arg	His	Gln	Asp	Ala	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Lys	Lys	Ile	Gly	Met
65					70				75						80

Asp	Tyr	Gly	Lys	Glu	Val	Glu	Phe	Pro	Ala	Phe	Val	Asp	Gly	Trp	Lys
				85					90					95	

Glu	Leu	Ala	Asn	Tyr	Asp	Leu	Lys	Leu	Trp	Ser	Gln	Asn	Lys	Lys	Ser
			100					105					110		

Leu	Ile	Arg	Asp	Trp	Gly	Glu	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Xaa	Lys	Asp
		115					120					125			

Gly	Ser	Gly	Ser	Ile	Ser	Leu	Asp	Xaa	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Arg	Ile
	130					135					140				

Ser	Gly	Ile	Cys	Ser	Ser	Asp	Glu	Asp	Ala	Glu	Lys	Thr	Xaa	Lys	His
145					150					155					160

Cys	Xaa	Leu	Asp	Asn	Ser	Gly	Lys	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg
				165					170					175	

Arg	His	Ile	Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Asn	Ala	Asp	Gly	Leu
			180					185					190		

Tyr	Gly	Asn	Phe	Val	Pro
					195

&lt;210&gt; 121

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (43)..(43)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (125)..(125)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (136)..(136)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (157)..(157)

&lt;223&gt; X représente F ou S

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (161)..(161)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;400&gt; 121

Met	Ser	Met	Gly	Ser	Arg	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Thr	Thr	Asp	Phe	Asp
1				5					10					15	

Asn	Pro	Lys	Trp	Ile	Ala	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	Asp
		20						25					30		

Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gln	Ile	Asn	Leu	Asn	Xaa	Met	Val	His	Lys	Ala
		35					40					45			

Ser	Asn	Ile	Ile	Cys	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Glu	Glu	Gln	Thr	Lys
	50					55					60				

Arg	His	Gln	Lys	Cys	Val	Glu	Asp	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	Leu	Glu
65					70					75					80

Tyr	Asp	Lys	Asp	Thr	Thr	Trp	Pro	Glu	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	Lys	Arg
				85					90					95	



128

Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
100 105 110  
Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Xaa Lys Asp Arg  
115 120 125  
Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Xaa Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
130 135 140  
Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Xaa Ala His Cys  
145 150 155 160  
Xaa Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln  
165 170 175  
His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
180 185 190  
Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
195

&lt;210&gt; 122

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (43)..(43)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (125)..(125)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (136)..(136)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (157)..(157)

&lt;223&gt; X représente F ou S

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (161)..(161)

<223> X représente D ou G

<400> 122

Met	Ser	Met	Gly	Ser	Arg	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Thr	Thr	Asp	Phe	Asp
1				5					10					15	
Asn	Pro	Lys	Trp	Ile	Ala	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	Asp
			20					25					30		
Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gln	Ile	Asn	Leu	Asn	Xaa	Met	Val	His	Lys	Ala
			35				40					45			
Ser	Asn	Ile	Ile	Cys	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Glu	Glu	Gln	Thr	Lys
	50					55					60				
Arg	His	Gln	Lys	Cys	Val	Glu	Asp	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	Leu	Glu
65					70					75					80
Tyr	Asp	Lys	Asp	Thr	Thr	Trp	Pro	Glu	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	Lys	Arg
				85					90					95	
Leu	Ala	Lys	Thr	Glu	Leu	Glu	Arg	His	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Thr	Leu
			100					105					110		
Ile	Arg	Leu	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Ile	Xaa	Lys	Asp	Arg
		115					120					125			
Asn	Gly	Ser	Val	Ser	Leu	Asp	Xaa	Trp	Ile	Gln	Tyr	Thr	His	Cys	Ala
	130					135					140				
Gly	Ile	Gln	Gln	Ser	Arg	Gly	Gln	Cys	Glu	Ala	Thr	Xaa	Ala	His	Cys
145					150					155					160
Xaa	Leu	Asp	Gly	Asp	Gly	Lys	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg
				165					170					175	
His	Leu	Gly	Phe	Trp	Tyr	Ser	Val	Asp	Pro	Thr	Cys	Glu	Gly	Leu	Tyr
			180					185					190		
Gly	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr										
			195												

<210> 123

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (43)..(43)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (125)..(125)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (136)..(136)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (157)..(157)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (161)..(161)

<223> X représente D ou G

<400> 123

Met	Ser	Met	Gly	Ser	Arg	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Thr	Thr	Asp	Phe	Asp
1				5					10					15	

Asn	Pro	Lys	Trp	Ile	Ala	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	Asp
			20					25					30		

Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gln	Ile	Asn	Leu	Asn	Xaa	Met	Val	His	Lys	Ala
			35				40					45			

Ser	Asn	Ile	Ile	Cys	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Glu	Glu	Gln	Thr	Lys
	50					55					60				

Arg	His	Gln	Lys	Cys	Val	Glu	Asp	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	Leu	Glu
65					70					75					80

Tyr	Asp	Lys	Asp	Thr	Thr	Trp	Pro	Glu	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	Lys	Arg
				85					90					95	

Leu	Ala	Lys	Thr	Glu	Leu	Glu	Arg	His	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Thr	Leu
			100					105					110		

Ile	Arg	Leu	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Ile	Xaa	Lys	Asp	Arg
		115					120					125			

Asn	Gly	Ser	Val	Ser	Leu	Asp	Xaa	Trp	Ile	Gln	Tyr	Thr	His	Cys	Ala
	130					135					140				

Gly	Ile	Gln	Gln	Ser	Arg	Gly	Gln	Cys	Glu	Ala	Thr	Xaa	Ala	His	Cys
145					150					155					160

Xaa	Leu	Asp	Gly	Asp	Gly	Lys	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln
			165						170					175	

His	Ile	Gly	Phe	Trp	Tyr	Ser	Val	Asp	Pro	Thr	Cys	Glu	Gly	Leu	Tyr
			180					185					190		

Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
195

<210> 124

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (43)..(43)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (125)..(125)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (136)..(136)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (157)..(157)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (161)..(161)

<223> X représente D ou G

<400> 124

Met	Ser	Met	Gly	Ser	Arg	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Thr	Thr	Asp	Phe	Asp
1				5					10					15	

Asn	Pro	Lys	Trp	Ile	Ala	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	Asp
			20					25					30		

Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gln	Ile	Asn	Leu	Asn	Xaa	Met	Val	His	Lys	Ala
			35				40					45			

Ser	Asn	Ile	Ile	Cys	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Glu	Glu	Gln	Thr	Lys
	50					55					60				

132

Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
65 70 75 80  
Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
85 90 95  
Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
100 105 110  
Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Xaa Lys Asp Arg  
115 120 125  
Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Xaa Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
130 135 140  
Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Xaa Ala His Cys  
145 150 155 160  
Xaa Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg  
165 170 175  
His Leu Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
180 185 190  
Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
195

&lt;210&gt; 125

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (43)..(43)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (125)..(125)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (136)..(136)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (157)..(157)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (161)..(161)

<223> X représente D ou G

<400> 125

Met	Ser	Met	Gly	Ser	Arg	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Thr	Thr	Asp	Phe	Asp	1	5	10	15
Asn	Pro	Lys	Trp	Ile	Ala	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	Asp	20	25	30	
Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gln	Ile	Asn	Leu	Asn	Xaa	Met	Val	His	Lys	Ala	35	40	45	
Ser	Asn	Ile	Ile	Cys	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Glu	Glu	Gln	Thr	Lys	50	55	60	
Arg	His	Gln	Lys	Cys	Val	Glu	Asp	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	Leu	Glu	65	70	75	80
Tyr	Asp	Lys	Asp	Thr	Thr	Trp	Pro	Glu	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	Lys	Arg	85	90	95	
Leu	Ala	Lys	Thr	Glu	Leu	Glu	Arg	His	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Thr	Leu	100	105	110	
Ile	Arg	Leu	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Ile	Xaa	Lys	Asp	Arg	115	120	125	
Asn	Gly	Ser	Val	Ser	Leu	Asp	Xaa	Trp	Ile	Gln	Tyr	Thr	His	Cys	Ala	130	135	140	
Gly	Ile	Gln	Gln	Ser	Arg	Gly	Gln	Cys	Glu	Ala	Thr	Xaa	Ala	His	Cys	145	150	155	160
Xaa	Leu	Asp	Gly	Asp	Gly	Lys	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	165	170	175	
His	Ile	Gly	Phe	Trp	Tyr	Ser	Val	Asp	Pro	Thr	Cys	Glu	Gly	Leu	Tyr	180	185	190	
Gly	Gly	Ala	Val	Pro	Tyr	195													

<210> 126

<211> 198

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (43)..(43)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (125)..(125)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (136)..(136)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (157)..(157)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (161)..(161)

<223> X représente D ou G

<400> 126

Met	Ser	Met	Gly	Ser	Arg	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Thr	Thr	Asp	Phe	Asp
1				5					10					15	

Asn	Pro	Lys	Trp	Ile	Ala	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asn	Phe	Leu	Asp
			20					25					30		

Ile	Asn	Ser	Asn	Gly	Gln	Ile	Asn	Leu	Asn	Xaa	Met	Val	His	Lys	Ala
		35					40					45			

Ser	Asn	Ile	Ile	Cys	Lys	Lys	Leu	Gly	Ala	Thr	Glu	Glu	Gln	Thr	Lys
	50					55					60				

Arg	His	Gln	Lys	Cys	Val	Glu	Asp	Phe	Phe	Gly	Gly	Ala	Gly	Leu	Glu
65					70					75					80

Tyr	Asp	Lys	Asp	Thr	Thr	Trp	Pro	Glu	Tyr	Ile	Glu	Gly	Trp	Lys	Arg
				85					90					95	

Leu	Ala	Lys	Thr	Glu	Leu	Glu	Arg	His	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Thr	Leu
			100					105					110		

Ile	Arg	Leu	Trp	Gly	Asp	Ala	Leu	Phe	Asp	Ile	Ile	Xaa	Lys	Asp	Arg
		115					120					125			

Asn	Gly	Ser	Val	Ser	Leu	Asp	Xaa	Trp	Ile	Gln	Tyr	Thr	His	Cys	Ala
	130					135					140				

Gly	Ile	Gln	Gln	Ser	Arg	Gly	Gln	Cys	Glu	Ala	Thr	Xaa	Ala	His	Cys
145					150					155					160

135

Xaa Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg  
165 170 175  
His Ile Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
180 185 190  
Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
195

&lt;210&gt; 127

&lt;211&gt; 198

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de la mitrocomine

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (43)..(43)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (125)..(125)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (136)..(136)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (157)..(157)

&lt;223&gt; X représente F ou S

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (161)..(161)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;400&gt; 127

Met Ser Met Gly Ser Arg Tyr Ala Val Lys Leu Thr Thr Asp Phe Asp  
1 5 10 15

Asn Pro Lys Trp Ile Ala Arg His Arg His Met Phe Asn Phe Leu Asp  
20 25 30



Ile Asn Ser Asn Gly Gln Ile Asn Leu Asn Xaa Met Val His Lys Ala  
 35 40 45  
 Ser Asn Ile Ile Cys Lys Lys Leu Gly Ala Thr Glu Glu Gln Thr Lys  
 50 55 60  
 Arg His Gln Lys Cys Val Glu Asp Phe Phe Gly Gly Ala Gly Leu Glu  
 65 70 75 80  
 Tyr Asp Lys Asp Thr Thr Trp Pro Glu Tyr Ile Glu Gly Trp Lys Arg  
 85 90 95  
 Leu Ala Lys Thr Glu Leu Glu Arg His Ser Lys Asn Gln Val Thr Leu  
 100 105 110  
 Ile Arg Leu Trp Gly Asp Ala Leu Phe Asp Ile Ile Xaa Lys Asp Arg  
 115 120 125  
 Asn Gly Ser Val Ser Leu Asp Xaa Trp Ile Gln Tyr Thr His Cys Ala  
 130 135 140  
 Gly Ile Gln Gln Ser Arg Gly Gln Cys Glu Ala Thr Xaa Ala His Cys  
 145 150 155 160  
 Xaa Leu Asp Gly Asp Gly Lys Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg  
 165 170 175  
 His Ile Gly Phe Trp Tyr Ser Val Asp Pro Thr Cys Glu Gly Leu Tyr  
 180 185 190  
 Gly Gly Ala Val Pro Tyr  
 195

<210> 128

<211> 195

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (123)..(123)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (134)..(134)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (155)..(155)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> X représente D ou G

<400> 128

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5					10					15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
				85					90					95	

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Xaa	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile
	130					135					140				

Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Xaa	Arg	His	Cys	Xaa	Leu
145					150					155					160

Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Gln	His	Leu
			165						170					175	

Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn
			180					185					190		

Gly	Val	Pro
		195

<210> 129

<211> 195

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (123)..(123)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (134)..(134)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (155)..(155)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> X représente D ou G

<400> 129

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5				10						15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
				85					90					95	

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Xaa	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

139

Thr Ile Thr Leu Asp Xaa Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
130 135 140

Ser Pro Ser Gln Glu Asp Cys Glu Ala Thr Xaa Arg His Cys Xaa Leu  
145 150 155 160

Asp Asn Ser Gly Asp Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Arg His Leu  
165 170 175

Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
180 185 190

Gly Val Pro  
195

&lt;210&gt; 130

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (41)..(41)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (123)..(123)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (134)..(134)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (155)..(155)

&lt;223&gt; X représente F ou S

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (159)..(159)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;400&gt; 130

140

Met Ser Ser Lys Tyr Ala Val Lys Leu Lys Thr Asp Phe Asp Asn Pro  
1 5 10 15  
Arg Trp Ile Lys Arg His Lys His Met Phe Asp Phe Leu Asp Ile Asn  
20 25 30  
Gly Asn Gly Lys Ile Thr Leu Asp Xaa Ile Val Ser Lys Ala Ser Asp  
35 40 45  
Asp Ile Cys Ala Lys Leu Glu Ala Thr Pro Glu Gln Thr Lys Arg His  
50 55 60  
Gln Val Cys Val Glu Ala Phe Phe Arg Gly Cys Gly Met Glu Tyr Gly  
65 70 75 80  
Lys Glu Ile Ala Phe Pro Gln Phe Leu Asp Gly Trp Lys Gln Leu Ala  
85 90 95  
Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
100 105 110  
Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Xaa Lys Asp Gly Ser Gly  
115 120 125  
Thr Ile Thr Leu Asp Xaa Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
130 135 140  
Ser Pro Ser Gln Glu Asp Cys Glu Ala Thr Xaa Arg His Cys Xaa Leu  
145 150 155 160  
Asp Asn Ser Gly Asp Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln His Ile  
165 170 175  
Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
180 185 190  
Gly Val Pro  
195

&lt;210&gt; 131

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (41)..(41)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (123)..(123)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (134)..(134)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (155)..(155)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> X représente D ou G

<400> 131

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5					10					15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
				85					90					95	

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Xaa	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile
	130					135					140				

Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Xaa	Arg	His	Cys	Xaa	Leu
145					150					155					160

Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg	His	Leu
			165						170					175	

Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn
			180					185					190		

Gly	Val	Pro
		195

<210> 132

<211> 195

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (123)..(123)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (134)..(134)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (155)..(155)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> X représente D ou G

<400> 132

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5					10					15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
				85					90					95	

143

Thr Ser Glu Leu Lys Lys Trp Ala Arg Asn Glu Pro Thr Leu Ile Arg  
100 105 110  
Glu Trp Gly Asp Ala Val Phe Asp Ile Phe Xaa Lys Asp Gly Ser Gly  
115 120 125  
Thr Ile Thr Leu Asp Xaa Trp Lys Ala Tyr Gly Lys Ile Ser Gly Ile  
130 135 140  
Ser Pro Ser Gln Glu Asp Cys Glu Ala Thr Xaa Arg His Cys Xaa Leu  
145 150 155 160  
Asp Asn Ser Gly Asp Leu Asp Val Asp Glu Met Thr Arg Gln His Ile  
165 170 175  
Gly Phe Trp Tyr Thr Leu Asp Pro Glu Ala Asp Gly Leu Tyr Gly Asn  
180 185 190  
Gly Val Pro  
195

&lt;210&gt; 133

&lt;211&gt; 195

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; séquence dérivée par mutation de l'obéline

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (41)..(41)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (123)..(123)

&lt;223&gt; X représente D ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (134)..(134)

&lt;223&gt; X représente E ou G

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (155)..(155)

&lt;223&gt; X représente F ou S

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

&lt;222&gt; (159)..(159)



<223> X représente D ou G

<400> 133

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5					10					15	
Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Lys	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		
Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			
Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				
Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80
Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
				85					90					95	
Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		
Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Xaa	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			
Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile
	130					135					140				
Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Xaa	Arg	His	Cys	Xaa	Leu
145					150					155					160
Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg	His	Ile
			165						170					175	
Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn
			180					185					190		
Gly	Val	Pro													
		195													

<210> 134

<211> 195

<212> PRT

<213> séquence dérivée par mutation de l'obéline

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (41)..(41)

<223> X représente E ou G

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (123)..(123)

<223> X représente D ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (134)..(134)

<223> X représente E ou G

<221> MISC\_FEATURE

<222> (155)..(155)

<223> X représente F ou S

<221> MISC\_FEATURE

<222> (159)..(159)

<223> X représente D ou G

<400> 134

Met	Ser	Ser	Lys	Tyr	Ala	Val	Lys	Leu	Lys	Thr	Asp	Phe	Asp	Asn	Pro
1				5					10					15	

Arg	Trp	Ile	Lys	Arg	His	Arg	His	Met	Phe	Asp	Phe	Leu	Asp	Ile	Asn
			20					25					30		

Gly	Asn	Gly	Lys	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Ile	Val	Ser	Lys	Ala	Ser	Asp
		35					40					45			

Asp	Ile	Cys	Ala	Lys	Leu	Glu	Ala	Thr	Pro	Glu	Gln	Thr	Lys	Arg	His
	50					55					60				

Gln	Val	Cys	Val	Glu	Ala	Phe	Phe	Arg	Gly	Cys	Gly	Met	Glu	Tyr	Gly
65					70					75					80

Lys	Glu	Ile	Ala	Phe	Pro	Gln	Phe	Leu	Asp	Gly	Trp	Lys	Gln	Leu	Ala
				85					90					95	

Thr	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Trp	Ala	Arg	Asn	Glu	Pro	Thr	Leu	Ile	Arg
			100					105					110		

Glu	Trp	Gly	Asp	Ala	Val	Phe	Asp	Ile	Phe	Xaa	Lys	Asp	Gly	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr	Ile	Thr	Leu	Asp	Xaa	Trp	Lys	Ala	Tyr	Gly	Lys	Ile	Ser	Gly	Ile
	130					135					140				

Ser	Pro	Ser	Gln	Glu	Asp	Cys	Glu	Ala	Thr	Xaa	Arg	His	Cys	Xaa	Leu
145					150					155					160

Asp	Asn	Ser	Gly	Asp	Leu	Asp	Val	Asp	Glu	Met	Thr	Arg	Arg	His	Ile
			165						170					175	

Gly	Phe	Trp	Tyr	Thr	Leu	Asp	Pro	Glu	Ala	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gly	Asn
			180					185					190		

Gly Val Pro  
195